

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Северный государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

А.С. Бажан, Н.А. Воробьева

# **КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Учебное пособие

Архангельск  
2024

УДК 615.214  
ББК 52.8  
Б 16

**Авторы:** *А.С. Бажан*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»;

*Н.А. Воробьева*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»

**Рецензенты:**

*А.Г. Соловьев*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»;

*Л.Е. Громова*, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»

Печатается по решению редакционно-издательского совета  
Северного государственного медицинского университета

**Бажан А.С.**

Б 16 Клиническая фармакология психотропных препаратов: учебное пособие / А.С. Бажан, Н.А. Воробьева. – Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2024. – 143 с.  
ISBN 978-5-91702-576-6

В учебном пособии представлены базовые принципы клинической фармакологии и методология использования психотропной терапии применительно к клинической практике.

Пособие предназначено для обучающихся по образовательным программам 31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.02 «Педиатрия», 33.05.01 «Фармация», 31.05.03 «Стоматология», изучающих дисциплину «Клиническая фармакология».

**УДК 615.214  
ББК 52.8**

**ISBN 978-5-91702-576-6**

© Бажан А.С., Воробьева Н.А., 2024  
© Северный государственный медицинский университет, 2024

# ОГЛАВЛЕНИЕ

---

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	5
ГЛАВА 1. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ .....	6
1.1. Строение центральной нервной системы и микроструктурная организация головного мозга .....	6
1.2. Строение нервного волокна .....	7
1.3. Этиология и патогенез нервных расстройств .....	12
1.4. Особенности патологии ЦНС у детей .....	19
ГЛАВА 2. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ .....	22
2.1. Общие понятия и область применения психотропных препаратов .....	22
2.2. Особенности применения психотропных препаратов в клинической практике .....	24
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ .....	34
3.1. Особенности механизма действия, фармакокинетики и фармакодинамики нейролептиков .....	34
3.2. Нежелательные эффекты нейролептиков .....	46
3.3. Клинико-фармакологическая характеристика анксиолитиков (малых транквилизаторов) и снотворных ЛС ....	51
3.4. Клинико-фармакологическая характеристика седативных или успокаивающих ЛС .....	65
3.5. Клинико-фармакологическая характеристика антидепрессантов (психоаналептиков, тимоаналептиков) .....	67
3.6. Клинико-фармакологическая характеристика ноотропных (нейрометаболические) ЛС .....	78
3.7. Клинико-фармакологическая характеристика нормотимиков (тимоизолептиков, противоманических ЛС, стабилизаторов аффекта) .....	85

3.8. Клинико-фармакологическая характеристика психостимулирующих ЛС (психоаналептиков).....	90
3.9. Клинико-фармакологическая характеристика противопаркинсонических ЛС .....	97
3.10. Клинико-фармакологическая характеристика противосудорожных ЛС .....	103
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 .....	112
ПРИЛОЖЕНИЕ 2 .....	118
ПРИМЕРНЫЕ ТЕСТЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ.....	123
СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ.....	133
РЕЦЕПТУРНЫЕ ЗАДАНИЯ .....	135
СЛОВАРЬ .....	137
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	140

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

---

АД – антидепрессанты

БД – бензодиазепины

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ЛС – лекарственные средства

МКБ – международная классификация болезней

НЭ – нежелательные эффекты

ХБ – холиноблокаторы

ХЭ – холинэстераза

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЦНС – центральная нервная система

ЭПС – экстрапирамидный синдром

СОМТ – катехол-О-метилтрансфераза

МАО – моноаминооксидаза

NMDA – ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспаратат

# ГЛАВА 1. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

---

## 1.1. Строение центральной нервной системы и микроструктурная организация головного мозга

Нервная система человека представлена центральной и периферической. Центральная нервная система включает спинной и головной мозг, а периферическая нервная система состоит из периферических нервов и узелков (ганглиев), в которых содержатся нервные клетки автономной (вегетативной) нервной системы. Головной мозг состоит из двух полушарий, промежуточного мозга, среднего мозга, продолговатого мозга, моста и мозжечка.

Человеческий мозг представляет собой самую сложноорганизованную материю. В мозгу человека содержится более 1011, то есть 50 млрд нервных клеток. 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 [4].

Нервные клетки взаимодействуют друг с другом с помощью специальных контактных зон – синапсов. В мозге человека их приблизительно  $10^{14}$ . Спинной мозг имеет сегментарное строение и представлен 5 (пятью) отделами: шейным, грудным, поясничным, крестцовым и копчиковым. Выделяют ещё соматическую и автономную (вегетативную) нервную систему. Соматическая нервная система иннервирует скелетную поперечнополосатую мускулатуру и обеспечивает нервной регуляцией опорно-двигательный аппарат. Автономная нервная система иннервирует внутренние органы и обеспечивает их регуляцию в интересах организма [13]. Автономная нервная система состоит из трех отделов: симпатического, парасимпатического и метасимпатического.

## 1.2. Строение нервного волокна

Нервным волокном называется отросток нервной клетки, окруженный глиальной оболочкой. Непосредственно сам отросток называют еще осевым цилиндром, а клетки глиальной оболочки – нейролеммоцитами. Различают миелиновые (мякотные) и безмиелиновые (безмякотные) нервные волокна. В безмиелиновых нервных волокнах отростки нервных клеток погружены в углубления на поверхности нейролеммоцитов, имеющих вид желоба. Погруженный в тело глиальной клетки нервный отросток ограничен как собственной плазмолеммой, так и внешней мембраной нейролеммоцита. Он как бы подвешен на двухлистковой ее складке. Эти складки мембран (своеобразные ультраструктурные «брыжейки») называют мезаксонами. Безмиелиновые волокна могут включать несколько осевых цилиндров [25].

Миелиновое нервное волокно состоит из нервного отростка и нейролеммоцитов (шванновских клеток). Осевой цилиндр не просто погружен в цитоплазму нейролеммоцита, а окружен спиральной слоистой оболочкой (миелином), образованной наматыванием мезаксонов нейролеммоцитов при их вращении вокруг отростка нервной клетки. В миелиновой оболочке обнаружены липиды, щелочной белок миелина, маркерный белок S100 и др. Высокое содержание липидов (почти 2/3 массы миелина) выявляется при обработке препаратов четырехокисью осмия, окрашивающей миелиновую оболочку в темно-коричневый цвет. По ходу миелинового волокна имеются сужения - узловые перехваты (перехваты Ранвье). Они соответствуют границе смежных нейролеммоцитов. Каждый межузловой сегмент оболочки волокна представлен одним нейролеммоцитом. Миелиновые волокна толще безмиелиновых. Скорость проведения нервного импульса по ним составляет 5–120 м/с, тогда как по безмиелиновым волокнам импульс проводится со скоростью 1–2 м/с. Сложные взаимоотношения между нервными и глиальными клетками складываются при формировании чувствительных нервных окончаний (рецепторов) и двигательных нервных окончаний (эффекторов) [22].

Нейрон – специализированная, в высшей степени сложно организованная клетка. Главная задача нейрона - передача и переработка информации, в которой участвуют различные структурные элементы клетки.

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. 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» [25].

В головном и спинном мозге 60–80% всей нейрональной поверхности, включая сом, аксон и дендриты, занято синапсами. Каждый нейрон находится в контакте с 3000–10000 других клеток. Компонентами нейрона, образующими синаптический контакт, является аксон, тело, и дендриты.

Нервные окончания – концевой аппарат нервных волокон, формирует межнейрональные контакты, или синапсы, рецепторные (чувствительные) окончания и двигательные (эффекторные) окончания.

Синапс (от *synapsis* – соединение) – специализированный для передачи нервных импульсов контакт между двумя нейронами или между нейроном и эффектором. Процессы возбуждения нейронов, возникновение импульсов и распространение их по отросткам связаны с изменениями в плазмолемме. Она является структурной основой возникновения и передачи потенциалов действия [4].

В нервной системе различают 7 типов синапсов. Основными, т.е. часто встречающимися, являются аксон→дендрит, аксон→тело и частично аксон→аксон синапсы. Таким образом, пресинаптический компонент большинства синапсов является аксональным по происхождению.

Межнейрональные синапсы бывают нескольких видов: аксо-соматические (между аксоном одного нейрона и телом другого нейрона); аксодендритические (между аксоном одного нейрона и дендритом другого нейрона); аксоаксональные (между аксонами двух нейронов). Описаны также синапсы соматосоматические, дендродендритические и др. [4]



Выделяют три главных компонента синапсов:

1. Пресинаптическая область.
2. Синаптическая щель.
3. Постсинаптическая область.

Синаптическая щель для нейрональных синапсов шириной цепи составляет 20–40 нм, а для нервно-мышечных синапсов – 50–100 нм. В области синаптической цепи обнаружены филаментозные нити, диаметром 5–7 нм, ориентированные в продольном направлении, некоторые из них, не достигающие противоположной мембраны, заканчиваются на полпути небольшими утолщениями, как правило, эти нити соединяют пре- и постсинаптическую мембраны. предполагается, что за счёт этих структур осуществляется ускоренная диффузия медиаторов к постсинаптическим мембранам, микропиноцитоз, ослабляется диффузия медиаторов и других веществ в межклеточное пространство. Содержание синаптической щели обладает свойствами полисахаридного геля, в состав которого входят гликозаминогликаны. Переход сигналов от одной клетки к другой называется синаптической передачей [2].

Основные этапы синаптической передачи и круговорот медиаторов представляется следующим образом:

1. приход нервного импульса по отростку нервной клетки;
2. деполяризация мембраны и изменение ионных токов пресинаптической мембраны;
3. вход  $\text{Ca}^{2+}$  внутрь терминалей;
4. регуляция кальцием контакта синаптических пузырьков с комплиментарными участками пресинаптической мембраны и, как следствие этого, экзоцитоз, т.е. секреция медиаторов в синаптическую щель;
5. диффузия медиатора к постсинаптической мембране и реакция с соответствующим рецептором;
6. изменение ионных токов в области постсинаптической мембраны, образование постсинаптического потенциала и последующая генерация потенциала действия;
7. изменение обмена в эффекторной клетке;
8. инактивация отработанного медиатора – диффузия, инактивация ферментами, обратный захват терминалью;

9. репаративные изменения обмена в нервных окончаниях для возобновления секреции медиатора при повторной импульсации (синтез медиатора, его депонирование в синаптических пузырьках и т.д.

Все синапсы по механизму передачи импульсов между нервными клетками подразделяются на 3 типа: синапсы с химической передачей, электротонические и смешанные синапсы.

Типичный синапс с химической передачей состоит из пресинаптической и постсинаптической частей, а также синаптической щели. Пресинаптическая часть включает концевое расширение аксона, ограниченное пресинаптической мембраной. Специфическими структурами этой части являются синаптические пузырьки, содержащие нейромедиаторы. Пузырьки бывают со светлым и электронно-плотным содержимым и называются, в связи с этим агранулярными и гранулярными. По форме они подразделяются на круглые и уплощенные. На внутренней поверхности пресинаптической мембраны расположены конусовидные электронно-плотные образования – пресинаптические уплотнения. В цитоплазме пресинаптической части имеются митохондрии.

Синаптическая щель размером 20–30 нм содержит филаменты, связывающие наружные слои плазмолеммы контактирующих нейронов.

Постсинаптическая часть в составе плазмолеммы второго нейрона имеет рецепторы к медиатору, который выделяется в синаптическую щель при деполяризации мембраны первого нейрона. Внутренняя поверхность постсинаптической мембраны характеризуется наличием электронно-плотного слоя цитоплазмы – постсинаптические уплотнения. Общая схема синаптической передачи представлена на рисунке 1.

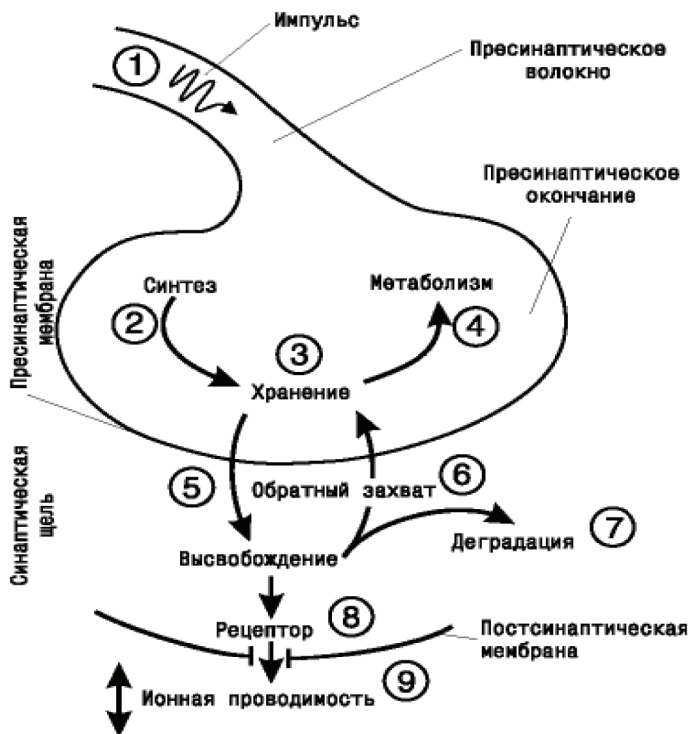


Рисунок 1. Формирование и передача импульса в синапсе [4]

Самый простой способ передачи сигнала от нейрона к нейрону – прямое электрическое воздействие через щелевые контакты, такие электрические сигналы между нейронами встречаются в некоторых участках нервной системы. Их главное преимущество состоит в том, что сигнал передаётся без задержки, с другой стороны, эти сигналы не приспособлены к выполнению некоторых функций и не могут так тонко регулироваться, как химические синапсы. Одним из главных факторов, который должен соблюдаться при осуществлении электрической передачи импульсов – величина межклеточного пространства не должна превышать 2 нм, тогда как в большинстве случаев оно превышает эту величину и составляет несколько десятков

нанометров. Существуют два разных способа передачи - электрический и химический.

Нейромедиаторы – один из главных инструментов синаптической передачи. Медиатор в состоянии покоя содержится в синаптических пузырьках. Синаптические пузырьки выполняют функции хранения (депонирования) основного запаса медиатора в нервных окончаниях, в некоторых случаях в них происходит синтез медиатора; принимают важное участие в механизме экзоцитоза. Попавший в синаптическую щель нейромедиатор достигает постсинаптической мембраны и там взаимодействует со специфическими рецепторами. Рецепторы – генетически детерминированные молекулы, локализованные на внешней стороне постсинаптической мембраны и имеющие связывающие центры для медиаторов. Взаимодействие медиатора с рецептором постсинаптической мембраны вызывает изменение конформации рецепторного белка, изменение их проницаемости для ионов, которые в результате ведут к изменению трансмембранного потенциала на постсинаптической мембране [4].

Таким образом, обязательным звеном передачи импульса в химических синапсах являются рецепторы – образования, состоящие из белков и гликолипидных компонентов, которые с высокой специфичностью связывают нейромедиатор, меняют конформацию и обеспечивают трансформацию сигнала в изменения ионных потоков через мембрану и в образование вторичных мессенджеров в клетке [2].

### **1.3. Этиология и патогенез нервных расстройств**

Этиология – причины и условия возникновения патологических процессов в нервной системе и патогенез – механизмы развития этих процессов, наряду с общностью с этиологией и патогенезом нарушений деятельности других систем и органов, имеют свои особенности. Общность, прежде всего, определяется единством базисных молекулярных, мембранных и клеточных процессов в нейроне и соматической клетке, а особенности – специальной функцией нервной системы, которая характеризуется как важнейшая интегративная система организма [2].

Собственно патологические изменения в нервной системе представляют собой два рода явлений: альтерация, нарушение и пре-

рывание функциональных связей, повреждение и дезинтеграция существующих связей. По образному определению И.П. Павлова это – «полом». При некоторых формах патологии деструктивные изменения являются главенствующими, например, при повреждении мозговых структур и выпадение их функции при инсультах; возникновение новых генераций из поврежденных и вторично измененных образований нервной деятельности, которые являются по характеру и результатам своей деятельности патологическими. На уровне межнейрональных взаимоотношений такой генерацией является агрегат гиперактивных нейронов, генерирующих патологически усиленное возбуждение. На уровне системных нарушений патологической генерацией является новая патодинамическая организация, представляющая собой патологическую систему [6].

### **Общая этиология нарушений деятельности нервной системы**

Патология нервной системы начинается с нарушений метаболизма, структуры и функции нервных клеток и проводящих путей. Расстройство деятельности нервной системы возникает при действии на организм самых разнообразных факторов, которые по своей природе и происхождению могут быть выделены в следующие группы по природе:

а) физические (механическая травма, ионизирующая радиация, снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе и др.);

б) химические (этиловый и метиловый спирты, наркотические вещества, психотропные лекарственные препараты и др.);

в) биологические (нейротропные вирусы бешенства, полиомиелита, герпеса; возбудители сифилиса и лепры; ботулинический, дифтерийный, столбнячный токсины и др.);

По происхождению: эндогенные и экзогенные (инфекционные, неинфекционные).

К эндогенным причинам, вызывающим нарушение деятельности нервной системы, относят:

а) нарушение жизнедеятельности и структуры тканей, органов и их систем, приводящее к расстройству: циркуляции крови и ликвора в головном и спинном мозге, обмена веществ в нейронах, состава и реологии крови и ликвора, баланса ионов и жидкости внутри и вне нейронов;

б) дисбаланс биологически активных веществ и их эффектов;  
в) нарушение теплового гомеостаза организма;  
г) чрезмерную активацию процессов перекисного окисления липидов, которые возникают вследствие:

– расстройства мозгового кровообращения (ишемия, тромбоз, эмболия)

– механической травмы (сотрясение, ушиб мозга);

– воспаления структур центральной или периферической нервной

системы (миелит, менингит, энцефалит, арахноидит);

– нарушения обмена веществ (гипогликемия, недостаток витаминов, особенно группы В и др.);

– развития опухолей;

– интоксикации (например, действие нейротропных ядов);

– эндокринопатии;

– врождённой и наследственной патологии (родовая травма, ферментопатии и недоразвитие отдельных структур нервной системы);

– словесного воздействия (слово, как патогенный фактор).

К условиям, определяющим патогенность факторов, воздействующих на нервную систему (факторы риска), относят интенсивность, длительность, частоту и периодичность воздействия, а также состояние нервной системы в момент действия патогенного агента и состояние гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [8].

На разных структурно-функциональных уровнях организма (клетки, органы, ткани) эндогенные механизмы повреждения развиваются по-разному. В клетках, включая нейроны, эти механизмы могут быть одинаковыми и составлять типовые патологические внутриклеточные процессы.

Разнообразие патологии нейрона определяется, в первую очередь, тем, какие части нейрона вовлечены в патологический процесс, а также природой патогенного агента. Тем не менее, многие формы патологии нейрона представляют собой типовые, внутриклеточные патологические процессы, которые осуществляются по стандартным закономерностям эндогенными механизмами, присущими поврежденному нейрону. Нарушение проведения возбуждения по

аксону нарушается при различных видах патологии периферических нервов и нервных волокон в центральной нервной системе (ЦНС): при воспалительных процессах, рубцовых изменениях нерва, сдавливании нервных волокон, демиелинизации волокон, при ожогах и при других состояниях и процессах. При дегенерации аксона процесс проведения возбуждения прекращается [6].

Ведущим патогенетическим звеном в нарушении проведения возбуждения является недостаточное поступление ионов натрия в клетку, что необходимо для деполяризации клеточной мембраны и генерации клеткой потенциала действия и его проведения. Это может быть вызвано действием фармакологическими препаратами, в частности, местными анестетиками и рядом химических агентов, например, тетродотоксином. Блокирование возбуждения также может быть вызвано веществами, блокирующими реполяризацию мембраны, например, инсектицидами. К нарушению проведения возбуждения также ведет энергетический дефицит, что наблюдается при разобщении окислительного фосфорилирования метаболическими ядами, при ишемии и длительном охлаждении участка нерва. Наряду с этим, участки демиелинизации могут стать местами эктопического возбуждения, возникающих спонтанно при механических или химических воздействиях. При этом возбуждение распространяется по нервному волокну в обоих направлениях, что может вызвать в ЦНС усиленную активность нейронов [5].

Проведение возбуждение тесно связано с транспортом по аксону различных веществ из тела нейрона в нервное окончание и обратно. Поэтому нарушение аксоплазматического кровотока играет значительную роль в развитии патологического процесса в нейроне. Это нарушение может быть связано: с действиями химических веществ, разрушающих систему транспорта в клетке, в том числе и лекарственных препаратов – колхицина, винбластина, винкристина и других цитостатиков; с действием метаболических ядов, нарушающих дыхание клетки, например, цианидов, или при других причинах, вызывающих энергетический дефицит; с действием промышленных ядов, например, акриламида, гексахлорана; с действием солей тяжелых металлов (свинца); с действием алкоголя; с дегенерацией аксона, вызываемой недостатком витамина В6 и витамина В12 (болезнь бери-beri); с эндокринной патологией, в частности, отмечается при

сахарном диабете; при сдавливании нервных стволов. Кроме этого, при дегенерации нервных волокон повреждаются дендриты и их шипиковый аппарат, осуществляющий интегративную деятельность нейронов головного мозга у высших млекопитающих. Все вышеперечисленные нарушения обусловлены, прежде всего, нарушением целостности мембран нейрона, как клеточной, так и внутриклеточных [10].

Универсальным механизмом повреждения мембран клеток является активация перекисного окисления липидов, входящих в их состав. Кроме повреждения мембран нейронов, продукты распада перекисей липидов могут достигать клеточного ядра и повреждать геном, что ведет к нарушению синтеза рибонуклеиновой кислоты и белка и, в конечном итоге, к структурному дефициту. Вследствие увеличения проницаемости мембран из нейрона выходят различные вещества, в том числе и те, которые имеют свойства аутоантигенов, что является причиной развития аутоиммунного процесса, усугубляющего повреждение нейронов.

Типовыми патологическими процессами в нервной системе являются процессы, не имеющие специфической этиологической и нозологической характеристики, развивающиеся при различных формах патологии нервной системы и входящие в патологическую структуру нервных расстройств. Они развиваются на любом уровне структурно-функциональной организации нервной системы и их основные элементы соответствуют особенностям каждого уровня [33].

*К типовым патологическим процессам относятся:*

- дефицит тормозных механизмов и возникновение вследствие этого растормаживания;
- денервационный синдром;
- деафферентация;
- спинальный шок.

Выделяют три основные группы форм расстройств деятельности нервной системы:

1. по критерию интенсивности функционирования различают:
  - а) патологическое ослабление нервных влияний;
  - б) патологическое усиление нервных влияний.



Усиление и ослабление нервных влияний, патологические процессы, лежащие в их основе, а также наиболее общие их проявления (например, неврозы) представляют собой типовые патологические процессы в нервной системе.

2. по адекватности ответа нервных клеток:

- а) неадекватность ответа параметрам раздражителя;
- б) неадекватность ответа потребностям организма - фазовые состояния.

*Фазовые состояния* – нарушения адекватных соотношений между интенсивностью и/или характером («качеством») ответной реакции (условно- или безусловно рефлекторной) и параметрами раздражителя, вызывающего данную реакцию. Примером фазовых состояний может служить развитие парабриоза (по Н. Е. Веденскому).

3. по преимущественному нарушению вида нервной деятельности:

- а) нарушения чувствительности;
- б) расстройства локомоторной (двигательной) функции;
- в) расстройства трофической функции нервной системы;
- г) нарушения функции вегетативной нервной системы;
- д) нарушения высшей нервной деятельности – неврозы.

Расстройства высшей нервной деятельности могут быть генетически детерминированными или приобретенными. Генетически детерминированная патология высших функций мозга включает обширный круг болезней (олигофрения, болезнь Дауна, шизофрения и т.д.) и является проявлением мутаций генов в процессе эмбриогенеза. Приобретенная патология высшей нервной системы может иметь травматическое, токсическое или функциональное происхождение [34]. Типовые формы расстройств функций нервной системы представлены на рисунке 2.



Рисунок 2. Типовые формы расстройств функций нервной системы по Литвицкому П.Ф. [33]

Посттравматическая патология возникает вследствие воздействия на мозг повреждающего агента экзо- или эндогенной природы – при ранении, кровоизлиянии, тромбозе мозговых сосудов, опухолях, при действии психических травмирующих факторов. Токсические нарушения связаны с воздействием нейротропных токсических веществ также экзо- и эндогенного происхождения – спирты, отравляющие вещества, токсины, фармакологические средства, эндогенные продукты метаболизма, антитела к нервной ткани или к медиаторам т.д. Расстройства высшей нервной системы, психики и поведения могут также возникать вторично при различных нервных и соматических болезнях, например, при тяжелой патологической боли, паркинсонизме, вегетативных дисфункциях, эндокринной патологии и др. Приобретенная, функциональная по своему происхождению патология высшей нервной деятельности возникает в тех случаях, когда мозг испытывает патогенные явления через естественные информационные каналы. В обширный круг этих патологий входят,

помимо разнообразных отклонений от нормы, так называемые пограничные состояния, различные формы неврозов и неврозоподобных состояний. У человека помимо этого действуют раздражители второй сигнальной системы. Слово, если оно представляет собой образ и отражение неблагоприятной ситуации прошлого опыта, экстремальных событий, реальную опасность может играть существенную роль в возникновении нарушений высшей нервной системы. И, в заключение, патологию высшей нервной системы могут вызвать информационные перегрузки [35].

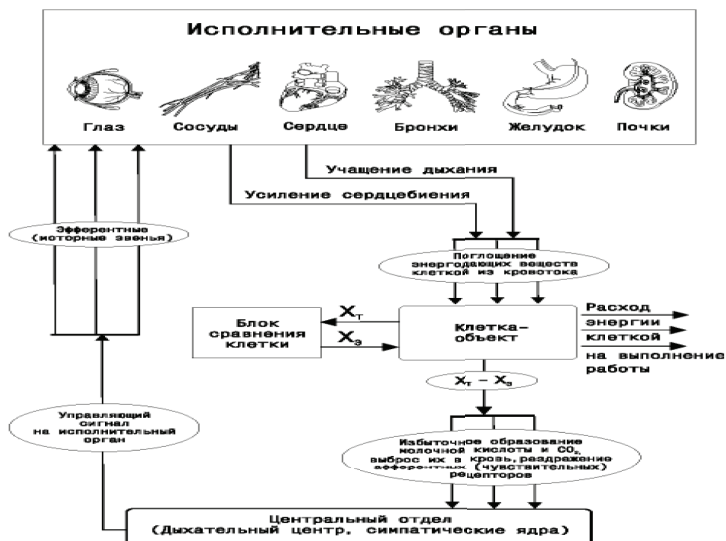


Рисунок 3. Функциональная модель описания высшей нервной системы [34]

## 1.4. Особенности патологии ЦНС у детей

Патология нервной системы ребенка в определенной мере определяется ее онтогенетическими особенностями. Ребенок рождается с незаконченным развитием нервной системы. В каждом возрастном периоде имеются критерии, определяющие границы между нормой и патологией. Безусловные рефлексы, адекватные раннему периоду

развития нервной системы, постепенно угасают в связи с развитием высших отделов ЦНС, уступая место более тонким, дифференцированным реакциям. К моменту рождения кора больших полушарий головного мозга имеет все 6 слоев, но клетки их еще мало дифференцированы. К 4–7 годам клетки большинства областей коры головного мозга по своему строению приближаются к клеткам коры взрослого человека, а к 10–12 годам клеточные структуры коры полушарий полностью развиты. Ребенок рождается с более совершенным спинным мозгом и незрелым головным, хотя последний достаточно велик. В связи с тем, что центры простых врожденных рефлексов расположены в каудальных отделах мозга, а подчиняющие их центры – в оральных, которые еще недостаточно развиты, врожденные рефлексы проявляются до созревания высших центров. Окончательного дифференцирования нервных элементов коры головного мозга и пирамидных путей к моменту рождения еще не произошло, число нейронов начиная с 24-й недели внутриутробного развития и до пожилого возраста остается постоянным, однако размеры нейронов, количество отростков и функционирующих синапсов после рождения увеличивается. Развитие сосудистой системы центральных отделов головного мозга заканчивается к 3–4 годам. При наличии патологических условий процесс созревания значительно удлиняется. Нарушения мозгового кровообращения у детей встречаются значительно реже, чем у взрослых. Это связано с относительно более благоприятными условиями кровоснабжения мозга в детском возрасте, большей эластичностью мозговых сосудов, более свободным оттоком крови из полости черепа. Среди заболеваний, обуславливающих нарушения мозгового кровообращения, на первом месте стоят болезни крови и врожденные аномалии мозговых сосудов. Анатомо-физиологические особенности растущего организма, такие как: большая ранимость мозговой ткани, повышенная чувствительность детского мозга к гипоксии, предрасположенность его к отеку из-за повышенной проницаемости церебральных сосудов, лабильность водного и электролитного баланса, определяют характер течения и частоту осложнений черепно-мозговых травм у детей [31]. В связи с вышесказанным, частым осложнением черепно-мозговых травм у детей является отек головного мозга, развитие гидроцефалии

и посттравматической эпилепсии. В связи с тем, что нейроны детей более чувствительны к гипоксии, а ГЭБ недостаточно зрелый и проницаем для многих веществ, в период новорожденности и раннего детского возраста чаще возможно развитие таких патологических процессов, как токсическая и гипоксическая энцефалопатии. Мембранный потенциал нейронов новорожденных и детей младшего школьного возраста меньше, чем у взрослого, поэтому нейрональная возбудимость у них выше. Это связано с большей вероятностью открытия трансмембранного ионного канала, ассоциированного с NMDA-рецепторным комплексом, и сопровождается переходом нормально функционирующих нейронов в состояние эпилептиформной активности, что может проявляться развитием судорог у детей. На разных этапах развития организма наблюдаются значительные колебания экспрессии субъединиц NMDA-рецепторов. В раннем детском возрасте клонико-тонические судороги встречаются значительно чаще, чем в более старших возрастах [7].

## ГЛАВА 2. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

---

### 2.1. Общие понятия и область применения психотропных 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 циклический аденозинмонофосфат (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.

Психотропные средства находят свое применение главным образом в психоневрологической практике. Эти средства используются для лечения шизофрении, маниакально-депрессивного психоза, неврозов. Но отдельные средства прочно заняли свое место и в лечении соматической патологии у человека [35].

При введении в организм человека данная группа препаратов оказывает воздействие на психическую работу головного мозга и влияет на ЦНС, в результате чего изменяются высшие психические функции (восприятие, мышление, память, эмоции, влечения, побуждения и т.д.). До настоящего времени нет единой классификации психотропных средств. Классификация психофармакологических препаратов основана в первую очередь на их ведущих клинических эффектах [27]. Выделяют 6 классов психотропных средств:

- нейрорептики;
- антидепрессанты (тимоаналептики);
- транквилизаторы;

- психостимуляторы;
- ноотропные препараты (препараты нейрометаболического действия);
- стабилизаторы аффекта (нормотимики).

Комитетом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 1969 году предложена классификация из 7 рубрик [22]:

- 1) нейролептики;
- 2) анксиолитические средства (транквилизаторы);
- 3) антидепрессанты;
- 4) нормотимические средства (противоманические средства);
- 5) ноотропные препараты;
- 6) психостимуляторы;
- 7) психодизлептики (галлюциногены).

Наибольшее распространение в настоящее время имеет классификация психотропных средств, предложенная J. Delay и P. Deniker (1961), и дополненная С.Н. Мосоловым (2000) [35].

Согласно этой классификации, психотропные средства делятся на 4 группы в зависимости от преобладания тормозного или возбуждающего эффекта.

1. Психолептики (или психодепрессивные средства) – средства, которые снижают болезненно повышенные или нормальные психические процессы: нейролептики или антипсихотики (старое название большие транквилизаторы).

2. Анксиолитики или транквилизаторы (старое название малые транквилизаторы)

3. Психоаналептики – средства, которые повышают до нормального уровня болезненно пониженные психические процессы: психостимуляторы; антидепрессанты

4. Психодизлептики – галлюциногены (психотомиметики) – средства, которые болезненно усиливают психические процессы.

5. Тимоизолептики (нормотимические средства) – средства, которые предупреждают болезненные колебания настроения и стабилизируют его на обычном для здорового человека уровне.

В представленную классификацию не вошли 2 группы препаратов, которые традиционно также рассматриваются в этом разделе – седативные препараты и ноотропы. Это связано с тем, что психотропный эффект этих групп лекарственных средств проявляется лишь в условиях патологии, на здоровых лиц они не оказывают заметного влияния. Ряд авторов полагает, что психотропный эффект ноотропных средств является не основным, а побочным в спектре их действия [26].

В рамках отдельных классов психотропных средств принято выделять группы препаратов с учетом особенностей их клинических эффектов, химической структуры, механизмов действия. В здоровом состоянии нервная система человека находится в балансе. Но при воздействии неблагоприятных факторов, таких как стресс, эмоциональные перегрузки и многие другие, способны вывести из равновесия процессы возбуждения и торможения, и проявляется тревожностью, навязчивыми идеями, истерией, нарушением поведения [5, 6, 8].

Существуют более тяжелые состояния – психические заболевания, при которых пациент не осознает наличия патологии: нарушение мышления и суждений, бред, галлюцинации, нарушение памяти. Болезни психики протекают по-разному. Это зависит от того, какие процессы нервной системы преобладают.

При возбуждении отмечается: маниакальное состояние, двигательная активность, бред.

Торможение характеризуется: депрессивным состоянием, подавленным настроением, нарушением мышления, склонностью к суициду [5, 10].

## **2.2. Особенности применения психотропных препаратов в клинической практике**

По данным литературы за последние 15 лет, психофармакологические препараты принимают от 1/5 до 1/3 населения различных стран. Конец 50-х годов и 60-е годы характеризовались в основном поиском направлений для применения психотропных средств в соматической медицине, уточнением показаний их назначения.



Психофармакотерапия во внепсихиатрической практике не была массовой. В последние годы ситуация изменилась. В настоящее время психофармакологические препараты находят применение при различной соматической патологии. Психофармакологические препараты, предназначенные в первую очередь для использования в психиатрической практике, все шире применяют в комплексной терапии многих соматических заболеваний во внутренней медицине, хирургии, педиатрии, клинике инфекционных болезней и т.д. Это связано как с высокой распространенностью психической патологии, так и с комплексным подходом к больному, учитывающим роль психического состояния при соматическом заболевании [1, 5, 12]. При рациональном выборе психотропного препарата следует учитывать ряд важных факторов, к которым относятся не только основное и сопутствующие заболевания, но возраст и пол пациента [11].

**Нормотимики (противоманиевые ЛС, тимоизолептики, стабилизирующие аффект)** – это разнородная группа ЛС, которые назначают с целью стабилизации настроения в амбулаторной (поддерживающей) психиатрии. Тимоизолептики позволяют проводить профилактику рецидивов и поддерживать ремиссию на длительной дистанции при лечении, например, биполярного аффективного расстройства, циклотимии, шизофреноформного расстройства, шизоаффективного психоза, умеренно выраженной униполярной депрессии. Правильно подобранные препараты данной группы предотвращают или эффективно сглаживают колебания настроения, маниакальные и депрессивные состояния [19].

Уникальный механизм действия нормотимиков включает двойной эффект – предотвращают или в значительной степени смягчают аффективные фазы и приступы шизоаффективной структуры, а также депрессивные тенденции. Впервые на данный эффект солей лития обратили внимание в клинической практике первой половины XX века [23].

Спустя некоторое время, в середине 60-х годов, датские ученые Baastrup P. и Schou M. подтвердили, что соли лития выравнивают настроение, при этом отличаются по механизму действия от нейролептиков и антидепрессантов [22, 24]. Открытие позволило инициировать обсуждение о создании новой группы лекарственных препаратов – нормотимиков.

Окончательный интерес к препаратам данной группы сформировался в конце 70-х годов, когда началось активное исследование механизмов действия солей лития, поиск аналогов с заданными свойствами, обладающих менее выраженными неспецифическими эффектами и выраженными тимолептическими свойствами. В конце 80-х годов, на основании накопленного клинического опыта и результатов исследований, в группу нормотимиков начали включать некоторые антиконвульсанты, антипсихотики, транквилизаторы, обладающие тимолептическими эффектами.

**Нейролептики.** В психиатрической практике основными показаниями к применению нейролептиков являются [5]:

лечение шизофрении и шизоаффективных расстройств. Выделяют несколько форм шизофрении. В настоящее время циркулярная (периодическая) шизофрения исключена из международной классификации болезней (МКБ), а простая шизофрения все чаще рассматривается как пограничное личностное расстройство (шизоаффективные личности) по диагностическому и статистическому руководству психических расстройств IV издания [17];

*Таблица 1*

**Сравнительная характеристика форм шизофрении [3]**

Признак	Формы шизофрении				
	простая	гебефреническая	параноидная	кататоническая	циркулярная
возраст дебюта	юношеский	юношеский	зрелый	средний	средний
развитие	медленное	быстрое	медленное	быстрое	быстрое
продуктивные симптомы	–	+	++	++	++
негативные симптомы	+++	+	–/+	–/+	–
аффективная сфера	обеднена	усилена	обеднена	не изменена	колебания
двигательная сфера	не изменена	возбуждение	не изменена	возбуждение / ступор	не изменена
течение	благоприятное	злокачественное	благоприятное	злокачественное	благоприятное

- навязчивые неврозы или обсессивно-компульсивные расстройства;

- нарушения поведения;

- соматоформные и психосоматические расстройства, проявляющиеся наличием различных жалоб (болевого синдром) у пациентов при отсутствии патологии внутренних органов;

- стойкая бессонница;

- премедикация перед наркозом;

- купирование эпизодов маниакального возбуждения у лиц с маниакально-депрессивным психозом (биполярными расстройствами);

- контроль поведения у пациентов с синдромом Туретта и лиц с сенильной депрессией, болезнью Альцгеймера. Синдром Туретта - заболевание неясной природы, которое характеризуется тикообразным подергиванием мышц лица, шеи, плечевого пояса, непроизвольными движениями губ, языка, покашливанием, копролалией (насиленным выкрикиванием ругательств, бранных слов, от греч. *kopros* – кал, грязь, *lalia* – речь).

- симптоматическое лечение болезни Гентингтона – наследственного аутосомно-доминантного заболевания, характеризующегося нарушением обмена меди и поражением базальных ганглиев головного мозга вследствие дефекта синтеза транспортного белка меди – церулоплазмينا. Болезнь проявляется в виде хореоподобных нарушений движений (подергивание мышц лица, гримасничанье, вычурные движения рук и ног, приплясывание при ходьбе), постепенным развитием слабоумия и нарушением поведения.

**Антидепрессанты (АД, тимоаналептики, психоаналептики)** – группа психотропных препаратов, применяемых для терапии депрессий различного генеза [5].

Депрессия (от латинского – подавление, угнетение) – психическое расстройство, характеризующееся патологически сниженным настроением (гипотимией) с негативной, пессимистической оценкой самого себя, своего положения в окружающей действительности и своего будущего. Депрессивное изменение настроения наряду с искажением когнитивных процессов сопровождается моторным торможением, снижением побуждений к деятельности, соматовегетативными дисфункциями. Депрессивная симптоматика негативно влияет на социальную адаптацию и качество жизни [8].

АД появились в конце 50-х годов 20 века, первый из них ипро-  
назид, синтезированный в 1957 году – родоначальник ингибиторов  
моноаминоксидазы (МАО). АД представляют собой разнородную  
группу соединений с общими терапевтическими свойствами, наи-  
более важным из которых является лечение большого депрессивного  
расстройства. Под большим депрессивным расстройством в амери-  
канской литературе традиционно понимают рекуррентную (унипо-  
лярную) депрессию [26].

Современным принципом терапии антидепрессантами является  
приоритет безопасности с минимизацией побочных эффектов и ос-  
ложнений. Известно, что трициклические антидепрессанты плохо  
переносятся больными при длительном приеме в связи с побочными  
эффектами. В настоящее время считается перспективным назначе-  
ние антидепрессантов длительными курсами до 12 месяцев и более.  
Кратковременная интенсивная терапия в условиях стационара по-  
казана при эндогенной и (или) эндогенноморфной депрессии. Вы-  
бор адекватного АД определяется главным образом структурными  
особенностями депрессии: соотношением тревоги и тоски, преобла-  
данием заторможенности или моторного беспокойства. При легких  
депрессивных состояниях (ситуационная, соматогенная депрессия)  
наиболее эффективна краткосрочная антидепрессивная терапия.  
Предпочитается щадящая тактика терапии с предпочтением средств  
с наименее выраженными побочными эффектами. Поддерживающая  
терапия, как правило, должна проводиться при высоком риске реци-  
дива депрессии. При этом осуществляется多月месячная терапия  
антидепрессантами с сохранением возможности социального функ-  
ционирования больного [21,22].

**Противосудорожные препараты** появились всего 100 лет назад.  
Последние десятилетия ученые и производители открывают новые  
соединения и выпускают на рынок все новые лекарства.

Судороги – это непроизвольные мышечные сокращения. Они мо-  
гут быть и у здоровых людей после перегрузки определенных мышц,  
например, у спортсменов, скрипачей, при переохлаждении в воде.  
При засыпании и во время сна нередко судорожные непроизвольные  
подергивания. Но также судороги различного типа могут быть сим-  
птомами эпилепсии. Если раньше главной целью терапии эпилепсии

и приема противосудорожных препаратов было недопущение новых приступов, то сегодня на первое место выходит комплексный подход с учетом качества жизни пациента, сохранения его работоспособности на фоне лечения. Подбор эффективной терапии может быть затруднительным. На это влияют такие факторы, как соблюдение режима приема препаратов, побочные эффекты. Смена препаратов по торговому наименованию, но с одним и тем же действующим веществом также может привести к обострению проблем. Обычно в начале лечения эпилепсии используют один препарат, но может меняться дозировка, лекарство. Если не достигнут нужный результат, только тогда подключают второе средство и используют различные комбинации [31].

### **Противопаркинсонические ЛС**

Лечение двигательных симптомов болезни Паркинсона включает в себя назначение дофаминергических, а также недофаминергических препаратов в моно- или в комбинированной терапии. Одним из ключевых ЛС при болезни Паркинсона является леводопа, признанная «золотым стандартом». Другими противопаркинсоническими препаратами являются препараты, работающие через систему дофамина (ингибиторы МАО-В, агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы COMT), а также через систему глутамата, в частности, блокаторы NMDA-рецепторов (амантадины). Успешность лечения болезни Паркинсона зависит от правильного выбора стартового препарата и корректности последующего лечения. Основными параметрами, которые индивидуализировано определяют препарат для инициации терапии, являются возраст пациента, выраженность и тип двигательного дефицита, состояние когнитивных функций и образ жизни [30].

Несмотря на то, что леводопа является самым эффективным препаратом, ее использование неизбежно ведет к развитию моторных флуктуаций и дискинезий.

До назначения леводопы, помимо ингибиторов МАО-В и агонистов дофаминовых рецепторов, в качестве монотерапии могут использоваться амантадины. Моторные флуктуации требуют изменения режима дозирования леводопы (суточной дозы и кратности приема), а также добавления дополнительного препарата агониста

дофаминовых рецепторов, ингибитора МАО-В или ингибитора СОМТ. Самый частый вид дискинезий – дискинезии пика дозы, появляющиеся на фоне максимальной концентрации леводопы в плазме крови. Добавление к леводопе амантадина обеспечивает быстрый и долговременный антидискинетический эффект, что подтверждено в открытых и двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях.

Раствор амантадина сульфата для парентерального введения является препаратом для выведения пациентов из состояния декомпенсации или акинетического криза. Спектр действия амантадинов при болезни Паркинсона также включает положительное влияние на утомляемость и апатию. А по данным проведенных исследований применение амантадинов у пациентов с болезнью Паркинсона может способствовать увеличению продолжительности жизни, положительно влиять на выживаемость и снижать риск деменции [30].

**Снотворные ЛС** вызывают сон или облегчают его наступление. Выделение снотворных препаратов в отдельную группу носит условный характер, поскольку гипнотический (снотворный) эффект имеется у различных классов психотропных ЛС. Снотворные препараты применяют для лечения инсомнии, которая является одним из наиболее распространенных нарушений. Так, эпидемиологические работы, посвященные нарушениям сна, показывают, что около 24% людей предъявляют жалобы на нарушения сна – инсомнию. Ранее использовавшийся термин «бессонница» признан неудачным, так как, с одной стороны, несет негативный смысловой «заряд» для пациента (агрипнии, полного отсутствия ночного сна, достигнуть маловероятно), а с другой, не отражает патофизиологической сущности происходящих в это время процессов (проблема не в отсутствии сна, а в неправильной его организации и протекании) [15, 16].

**Седативные ЛС.** Простота применения, доступность, практически полное отсутствие побочных эффектов и противопоказаний обуславливают широкое применение в общесоматической медицине седативных средств. Растительное происхождение компонентов и относительно невысокая концентрация активных веществ в комплексных седативных препаратах, исключающая возможность передозировки, обуславливают преимущества этих препаратов. К ним

относят хорошо известные средства растительного происхождения (валериана, пустырник, хмель и др.) в виде отваров, настоек, экстрактов; более эффективными являются комбинированные препараты, содержащие стандартизированные экстракты лекарственных трав. Комбинация нескольких средств расширяет показания к их применению: эти препараты применяют при соматических проявлениях неглубоких невротических депрессий и астенических состояниях, сопровождающихся раздражительностью, тревожностью, беспокойством, нарушениями сна; часто используют в качестве первой помощи при различных бытовых стрессах, а также в качестве дополнительных средств, при органических заболеваниях. По мнению экспертов ВОЗ и европейского сообщества, по-прежнему актуальны разработка и производство стандартизированных эффективных и безопасных лекарственных средств на основе мирового опыта традиционной и народной медицины мира. Именно седативные препараты показаны для коррекции психоэмоционального дисбаланса (вегетативной дисфункции), а не анксиолитики, которые нередко назначаются в подобных ситуациях. Учитывая сочетание мягкого и вместе с тем клинически значимого фармакологического эффекта, безопасности, хорошей переносимости и доступности большинства растительных лекарственных средств, уже сама по себе возможность эффективной фитотерапии психоэмоциональных нарушений представляется весьма перспективной. Кроме того, характерной особенностью последнего времени является формирование весьма многочисленной в современном обществе категории лиц, негативно относящихся к лечению синтетическими или химически модифицированными препаратами и предпочитающих «возвращение к истокам» – к природным средствам растительного происхождения при любой форме патологии. Так, сегодня фитопрепараты принимают до 40 % населения европейских стран и США. Таким образом, создается возможность удовлетворения потребностей современного общества в средствах природного происхождения, завоевавших широкую популярность [17].

**Транквилизаторы (анксиолитики, малые транквилизаторы)** характеризуются преимущественным использованием в клинической практике как препараты, не требующие сложной методики

терапии, достаточно свободные от побочных эффектов и безопасные даже в амбулаторных условиях. В странах Запада 10–20 % населения принимают эти препараты для снятия тревоги. По данным обследований, каждый десятый мужчина и каждая пятая женщина в течение года какое-то время принимают транквилизаторы, чаще бензодиазепины (БД). Наблюдается активное использование транквилизаторов в комплексном лечении болезней не только внутренних органов, но и нервной системы, кожи и др. Диазепам назначают в США 97 % терапевтов и врачей общей практики. По результатам ряда опросов, 60 % больных принимают транквилизаторы самостоятельно, без назначения врача. Бензодиазепины обладают транквилизирующим, снотворным, противосудорожным, миорелаксирующим действием. В России зарегистрировано 17 классических транквилизаторов [9].

**Ноотропы (нейрометаболические ЛС)** – это вещества, оказывающие специфическое влияние на высшие интегративные функции мозга, улучшающие память, облегчающие процесс обучения, стимулирующие интеллектуальную деятельность, повышающие устойчивость мозга к повреждающим факторам.

Ноотропные препараты способны улучшать когнитивные (познавательные) функции как у людей, страдающих различными заболеваниями головного мозга, так и у здоровых. При этом они не вызывают психомоторного возбуждения, истощения функциональных возможностей организма, привыкания [32].

Термин «ноотропы» (от греческих слов «ноос» – мышление и «тропос» – стремление) был принят в 1972 г., спустя два года после появления на мировом рынке препарата пираретам [35].

**Психостимуляторы (психоаналептики)** – группа психотропных препаратов, повышающих умственную и физическую работоспособность, улучшающих способность к восприятию внешних раздражителей (обостряют зрение, слух и др., ускоряют ответные реакции), повышающих настроение, снимающих усталость, взбадривающих и временно снижающих потребность во сне. Психостимуляторы (психотоники, психоаналептики, психомоторные стимуляторы) повышают настроение, способность к восприятию внешних раздражений, психомоторную активность. Они уменьшают чувство усталости, повышают физическую и умственную работоспособность, особен-



но при утомлении, временно снижают потребность во сне (средства, взбадривающие утомленный организм, получили название «допинг» – от англ. to dope – давать наркотики). В отличие от средств, угнетающих ЦНС, стимуляторы имеют менее важное значение, так как они лишены избирательности действия. Кроме того, стимулирование ЦНС сопровождается последующим ее угнетением. Препараты из группы психостимуляторов (например, фенамин, кофеин, сиднокарб, сиднофен, центедрин и др.) обладают симптоматическим, т.е. временным характером. Кроме того, необходимо отметить наличие эффекта «маятника», психостимуляторы усугубляют астению, после их использования быстро формируется зависимость, обладают большим количеством побочных действий. Психостимуляторы повышают настроение, способность к восприятию внешних раздражений, психомоторную реактивность. Они стимулируют интеллектуальную деятельность, ускоряя процессы мышления, что часто сопровождается устранением усталости, сонливости, угнетением чувства голода [26].

**Психотомиметики (психодизлептики, галлюциногены)** способны вызывать психические изменения, сходные с симптомами психоза, например иллюзорные нарушения восприятия и галлюцинации. По своему характеру эти ощущения похожи на сон, а их эмоциональная или интеллектуальная передача непонятна окружающим. Кроме того, появляются слуховые и обонятельные иллюзии: звуки воспринимаются как плавающие пучки лучей, появляются визуальные впечатления от запахов (синестезия). Лица с интоксикацией временно смотрят на себя со стороны и судят о себе и своем состоянии. Граница между собой и окружающим миром становится размытой. Появляется радостное чувство единения с окружающими и космосом. Чувство времени замедляется, прошлое и настоящее отсутствуют. Видятся несуществующие объекты, и появляются непередаваемые ощущения, т. к. термин «психоделический» (от греч. *delosis* – открытие) применяется к расширению сознания. Природными галлюциногенами являются псилоцин, псилоцибин (из гриба *Psilocybe mexicana*), буфотенин (секрет кожных желез жабы) и мескалин (из мексиканского кактуса *Anhalonium lewinii*) [27].

## ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

---

### 3.1. Особенности механизма действия, фармакокинетики и фармакодинамики нейролептиков

Действие нейролептиков на функции ретикулярной формации и лимбической системы опосредованно семейством дофаминовых рецепторов (D-рецепторы) второго типа. Кратко остановимся на их характеристике, а именно физиологических функциях дофаминовых рецепторов, локализованных в головном мозге (табл. 1).

*Таблица 1*

#### **Распространение дофаминовых рецепторов в головном мозге [17]**

Локализация рецепторов	Физиологическая роль
Мезолимбическая и мезокортикальная области: черное вещество, срединная область, лимбические ядра, кора	Регуляция эмоций и поведения. При блокаде антипсихотический эффект, эмоциональная индифферентность, депрессия
Экстрапирамидная зона (нигростриатум): черная субстанция, хвостатое ядро, бледный шар	Регуляция мышечного тонуса и координация произвольных движений. При блокаде пропаркинсоническое действие, антипсихотический эффект
Инцертогипоталамическая зона: связи внутри гипоталамуса	Роль не ясна
Туберо-инфундибулярная зона: гипоталамус, яточное ядро, срединная возвышенность, гипофиз	Регуляция эндокринных функций. Контроль пищевого поведения. При блокаде гипотермические эффекты, гиперпролактинемия, гипокортизол и соматотропинемия
Хеморецепторы триггерной зоны рвотного центра	Регуляция рвотного акта. При блокаде противорвотное действие

Второй тип D-рецепторов представлен  $D_2$ ,  $D_3$  и  $D_4$  подтипами рецепторов. Типирование рецепторов проводят по степени их чувствительности к агонисту (дофамину) и антагонисту (нейролептику бутирофенонового ряда – спиперону).  $D_2$ -рецепторы чувствительны к микромолярным концентрациям агониста и наномолярным концентрациям антагониста,  $D_3$ -рецепторы – к наномолярным концентрациям агониста и микромолярным концентрациям антагониста и  $D_4$ -рецепторы – к наномолярным концентрациям агониста и антагониста.  $D_2$ - и  $D_3$ -рецепторы лежат как на пре- так и на постсинаптической мембране.  $D_4$ -рецепторы имеют только постсинаптическую локализацию. Через  $G_i$ -белки рецепторы этого семейства связаны с аденилатциклазой, активирование этих рецепторов приводит к снижению активности фермента, при этом в клетке снижается концентрация циклического цАМФ и активность зависимых от этого мессенджера биохимических каскадов [34].

Помимо аденилатциклазы эти рецепторы могут быть напрямую ассоциированы с ионными каналами мембраны и обеспечивать модулирование их функции.

#### *Фармакокинетика нейролептиков (общие сведения)*

Практически все нейролептики оказывают раздражающее действие на ткани, что необходимо учитывать при их назначении пациенту. Частый и длительный контакт кожных покровов медперсонала или самого больного с нейролептиками способен вызывать у них контактные дерматиты.

Серотонинергическое действие нейролептиков связано с воздействием на определённый подтип серотониновых рецепторов (табл. 2) [35].

Таблица 2

## Серотонинергическое действие нейролептиков [26]

Тип рецептора	Действие	Эффект
5-НТ <sub>1А</sub>	активация	усиление антипсихотического эффекта; снижение когнитивных расстройств; коррекция негативной симптоматики; тимоаналептическое действие (повышение настроения); снижение экстрапирамидных нежелательных эффектов.
5-НТ <sub>2А</sub>	блокада	коррекция негативной симптоматики; улучшение когнитивных функций; регуляция сна (удлинение медленноволновых фаз сна – III и IV); снижение агрессии; коррекция мигренозных атак, устранение депрессии.
5-НТ <sub>2С</sub>	блокада	анксиолитический эффект; повышение аппетита и массы тела; снижение секреции пролактина.
5-НТ <sub>3</sub>	блокада	противорвотный эффект; усиление антипсихотического и анксиолитического действия.

В настоящее время в клинической практике более широкое применение нашла классификация, предложенная Р. Deniker и D. Ginestet в 1975 году, которая основана на сочетании механизма действия нейролептиков, их фармакологических и нежелательных эффектов [35].

В психиатрии различают 3 вида лекарственной терапии с применением нейролептиков.

*Купирующая терапия* – быстрое купирование психотической симптоматики до наступления клинической ремиссии (существенной или полной редукции симптомов психоза) – продолжается 4–12 недель.

*Стабилизирующая терапия* – подавление остаточных продуктивных явлений психоза, постепенное ослабление седативного и усиление стимулирующего влияния нейролептиков, коррекция негативной симптоматики и восстановление трудоспособности – продолжается 3–9 месяцев.

*Профилактическая терапия* – предотвращение развития новых приступов и замедление прогрессирования заболевания. Дозу нейролептиков снижают до 20–30% от максимальной. Считают, что ее необходимо продолжать 2 года после 1-го эпизода, не менее 5 лет после второго и неопределенно долго (пожизненно) после 3-го эпизода шизофрении [7, 21].

*Непсихиатрические показания к применению:*

1. Как противорвотные средства при купировании рвоты и тошноты у лиц, получающих цитостатическую терапию, при нейроинфекциях, кратковременно при токсикозах у беременных. Однако, нейролептики неэффективны при рвоте, вызванной кинетозом («морской и воздушной болезни»).

2. Для потенцирования действия анальгетиков и анестетиков (нейролептанальгезия).

3. Для лечения упорной икоты у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (когда в зону инфаркта вовлекаются волокна диафрагмального нерва, что приводит к постоянному подергиванию диафрагмы и развитию икоты).

4. Психомоторное возбуждение различного типа (маниакального, психотического, психопатического, тревожного).

В случаях острых психотических реакций или психомоторного возбуждения в психиатрической практике, для оказания неотложной медицинской помощи при инфаркте миокарда, эклампсии, астматическом статусе, частой рвоте (более 5 раз в сутки) следует отдавать предпочтение парентеральным путям введения препаратов – внутривенному или внутримышечному (при невозможности первого варианта). При назначении препарата внутримышечно введение должно осуществляться строго глубоко в мышечные ткани, чтобы избежать реактивного воспаления в форме инфильтрата, развитие которого обусловлено раздражающим действием препарата. При лечении хронически протекающих психозов и во всех случаях, когда скорость наступления эффекта препарата не играет ведущей роли, следует отдавать предпочтение энтеральным путям введения, как более щадящему и комфортному для пациента способу. При этом препарат назначают через 30–60 мин. после еды. Такой режим обеспечивает устранение раздражающего действия препарата на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта за счет буферных свойств

пищи. У лиц с воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, прием препарата рекомендуется с молоком, небольшим количеством крахмальной слизи.

Прием таблетированных лекарственных форм нейролептиков после еды, обеспечивает их поступление в желудок на максимуме секреции соляной кислоты. При этом в кислом содержимом желудка препарат практически полностью ионизируется и быстро переходит в растворимую форму. При контакте с перичеселлюлярным пространством слизистой оболочки желудка, которое имеет значения pH, приближающиеся к 6,0–7,2 (за счет щелочных валентностей гликозаминогликанов), нейролептик переходит в неионизированную форму и быстро абсорбируется. Оставшаяся часть препарата поступает в кишечник, где в его щелочной среде она быстро диссоциирует, но при этом ионы нейролептика, вступая в реакцию с бикарбонатами кишечного сока, образуют малорастворимые и медленно абсорбирующиеся соли, биодоступность препарата при этом понижается. Кишечная фаза абсорбции обеспечивает поддержание достигнутого уровня препарата в системном кровотоке, несмотря на интенсивно протекающие процессы его метаболизма. Практически все нейролептики имеют pH приблизительно 6,0–7,0 и переходят в растворимую высокоионизированную форму только при кислой реакции среды (для этого все растворимые лекарственные формы нейролептиков стабилизируют растворами кислот) [3].

#### *Распределение в организме.*

Нейролептики хорошо проникают через гистогематические барьеры, в том числе и через ГЭБ, накапливаясь преимущественно в подкорковых образованиях: лимбической системе, стриопаллидарной системе головного мозга, структурах ствола мозга. Нейролептики хорошо проникают через гемато-маммарный барьер и обнаруживается в молоке лактирующих женщин, поэтому, при необходимости назначения нейролептиков кормящим матерям ребенка следует перевести на искусственное вскармливание в течение всего периода лечения матери.

#### *Метаболизм*

Практически все известные нейролептики метаболизируются в печени, путем N-деметилирования и S-окисления. При этом часть из образующихся метаболитов, как правило, также обладает психо-

тропной активностью. Последующая инактивация метаболитов идет путем их дальнейшего окисления, глюкуронизации и выведением с желчью. Поэтому при нарушении детоксицирующей функции печени, а также лицам с органическими заболеваниями печени и желчевыводящих путей нейролептики, как правило, противопоказаны или должны назначаться в индивидуальном режиме (малые дозы, редкие приемы) после консультации специалиста. Все вышеизложенное также правомочно в отношении пожилых лиц, у которых наблюдается естественное снижение функций печени.

*Фармакодинамика (общие сведения)[6]*

#### А. Психотропное действие нейролептиков.

Основным в спектре действия нейролептиков является **антипсихотическое действие**, которое складывается из двух компонентов:

- устранение продуктивных проявлений психоза (бред и галлюцинации);
- уменьшение двигательных расстройств (психомоторное возбуждение, импульсивное поведение, стереотипию – непроизвольное многократное повторение однообразных бесцельных движений; кататонический ступор – длительное обездвиживание; агрессию).

В конечном итоге, пациенты становятся более доступными контакту, у них появляется интерес к окружающему, поведение приобретает более предсказуемый, социально-ориентированный характер.

Кроме антипсихотического действия нейролептики обладают **психоседативным и транквилизирующим эффектами**. Нейролептики не оказывают прямого снотворного действия, но облегчают засыпание.

Даже длительный прием нейролептиков не вызывает пристрастия и лекарственной зависимости. Это связано с тем, что, в отличие от больного, на психику здорового человека нейролептики оказывают субъективно неприятное воздействие: исчезает инициатива, пропадает интерес к окружающему, возникает сонливость, двигательное беспокойство сменяется ступорообразным состоянием, ухудшаются результаты психометрических тестов, появляются навязчивые мысли и идеи, тягостное ожидание какой-то неприятности или трагедии. Угнетаются условные рефлексy при сохранении безусловных и спинальных. Все это протекает на фоне ясного сознания и доступности пациента контакту.

## Б. Центральные эффекты нейролептиков

**1. Гипотермическое действие** – прием нейролептиков вызывает снижение температуры тела, которая при этом стремится приблизиться к температуре окружающей среды. Нейроны термочувствительной области, сравнивая сигнал от терморецепторов организма с новым сигналом, воспринимают нормальную температуру тела как повышенную и изменяют соотношение активностей адренорецепторов центра терморегуляции в гипоталамусе. При этом нейролептики снижают активность нейронов термоустановочной области этого центра. Данный тип нейронов постоянно генерирует ритмический сигнал (setpoint), который служит «эталоном» для сравнения с сигналом, поступающим от терморецепторов организма к нейронам термочувствительной области центра терморегуляции. Снижение активности нейронов термоустановочной области, при приеме нейролептиков, приводит к изменению генерируемого ритмического сигнала с 36,6.

Полагают, что гипотермический эффект связан со способностью нейролептиков блокировать центральные механизмы термогенеза и теплоотдачи (повышают активность теплоотдачи и снижают термогенез). В результате температура тела человека стремится сравняться с температурой окружающей среды.

**2. Противорвотное и противоикотное действие.** Нейролептики блокируют D-рецепторы расположенные в «триггерной зоне» рвотного центра продолговатого мозга (в области дна IV желудочка). Включая эти рецепторы нейролептики снижают активность нейронов рвотного центра головного мозга и, следовательно, повышают порог возникновения рвотного рефлекса. Противорвотное действие ряда нейролептиков усиливается их способностью блокировать также серотониновые рецепторы (5-НТ<sub>1</sub> и 5-НТ<sub>3</sub> типов) «триггерной зоны» и самого рвотного центра.

**3. Влияние на функции экстрапирамидной системы.** Нейролептики блокируют D-рецепторы стриопаллидарной системы (базальные ганглии, черная субстанция, красный шар) и нарушают ответ нейронов этих образований на поступление дофамина в синаптическую щель при прохождении нервного импульса. При этом, несмотря на нормальную секрецию дофамина возникает его своеобразный дефицит – относительная недостаточность дофамина –



т.к. чувствительные к нему рецепторы заблокированы. Возникает состояние, подобное тому, которое развивается у людей с нарушением синтеза дофамина в нейронах головного мозга и клиникой болезни Паркинсона. Это так называемый нейролептический экстрапирамидный синдром.

**4. Влияние на нейроэндокринные функции.** Нейролептики связываются с D-рецепторами гипоталамических и гипофизарных структур, понижая при этом синтез кортиколиберина и соматостатина в гипоталамусе. Это ведет к снижению синтеза и секреции адренокортикотропного гормона и соматотропного гормона гипофизом. Блокируя гипофизарные D-рецепторы, нейролептики снижают синтез лютеинизирующего гормона. Одновременно падает синтез тиреотропного гормона, что возможно связано с тем, что дофамин выступает и как индуктор выброса тиролиберина.

Поскольку дофамин играет в гипоталамусе роль пролактостатина, то блокада D-рецепторов гипофиза под влиянием нейролептиков, способствует повышению синтеза и секреции пролактина аденогипофизом. Развивающаяся гиперпролактинемия сопровождается у женщин галактореей-аменореей, а у мужчин – снижением либидо и гинекомастией. Последнему эффекту во многом способствует усиление периферической конверсии андрогенов в эстрогены под влиянием нейролептиков. Механизм действия антипсихотиков на рисунке 1.

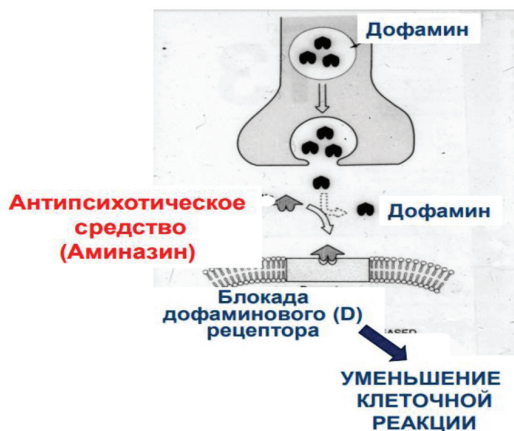


Рисунок 1. Механизм действия антипсихотиков [8]

## В. Периферические эффекты

**Влияние нейролептиков на сердечно-сосудистую систему складывается из нескольких компонентов:**

а) активация адренорецепторов сосудов и сосудодвигательного центра приводит к расслаблению гладких мышц сосудов и их вазодилатации. В итоге, снижается общее периферическое сопротивление сосудов и системное артериальное давление, преимущественно – диастолического артериального давления на 15–20% независимо от его исходного уровня. Гипотензивный эффект более выражен при смене положения тела (ортостатическая гипотензия, обусловленная выключением адаптационного барорефлекса, реализуемого через сосудодвигательный центр).

**Гипотензивный эффект** нейролептиков фенотиазинового и дифенилбутилпиперидинового ряда усиливается благодаря их влиянию на работу кальмодулина.

Нейролептики блокируют кальмодулин - термостабильный протеин, который выступает в роли вторичного мессенджера для ионов кальция. Пока клетка находится в состоянии покоя, кальмодулин связан с 4 ионами  $Mg^{2+}$  и имеет вид спирали («сложенного зонтика») в которой функционально активные группы спрятаны внутрь спирали. При повышении внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  он вытесняет  $Mg^{2+}$  из мест связывания, что приводит к «выстреливанию» функционально активных группировок из спирали («зонтик раскрывается») и кальмодулин приобретает способность активировать ряд внутриклеточных ферментов.

Активные молекулы кальмодулина способны встраиваться в белковые комплексы  $Ca^{2+}$ -каналов мембраны и обеспечивать поступление ионов  $Ca^{2+}$  в клетку.

Кальмодулин активирует особый белок фосфоламбан, который фосфорилирует  $Ca^{2+}$ -АТФ-азы (кальций аденозинтрифосфатазы) мембран саркоплазматического ретикулума. При фосфорилировании аденозинтрифосфатазы утрачивают способность удалять кальций из цитозоля в депо ретикулума. Кальмодулин активирует фосфодиэстеразу, которая обеспечивает расщепление цАМФ и циклического гуанозинмонофасфата до ациклических неактивных нуклеотидов. При снижении уровня цАМФ в клетке прекращаются реакции фосфорилирования миозинкиназы, и она остается активной

продолжительное время. Миозинкиназа принимает участие в фосфорилировании легких цепей миозина – ключевом этапе индукции сокращения клетки. Кальмодулин фосфорилирует ферменты обмена глюкозы – гликогенсинтазу и киназу фосфорилилазы. Фосфорилированная форма гликогенсинтазы неактивна и образование гликогена из глюкозы замедляется, а под влиянием активной фосфорилированной киназы фосфорилилазы происходит интенсивный распад гликогена до глюкозы с включением последней в окисление и образованием большого количества аденозинтрифосфата [17].

Таким образом, кальмодулин обеспечивает поддержание в клетке высокой концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , активности миозинкиназы и уровня макроэргических соединений, необходимых для ее сокращения (рисунок 1) [27].

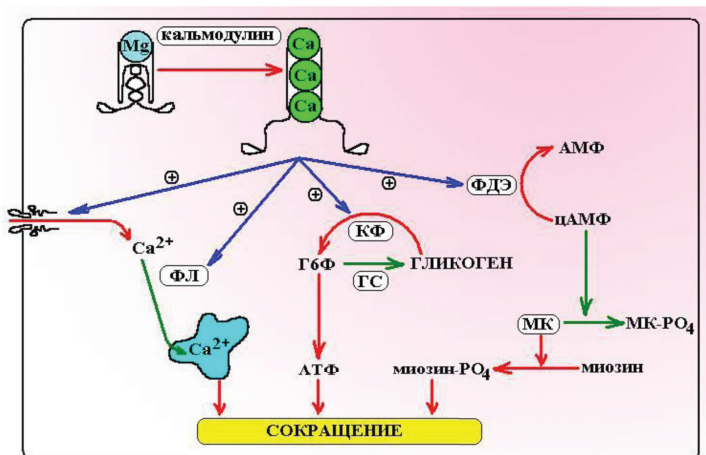


Рисунок 2. Кальмодулин-зависимые процессы в клетке [5]

*Примечание: При взаимодействии с ионами  $\text{Ca}^{2+}$  кальмодулин переходит в активную форму и обеспечивает поддержание открытого состояния  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов мембран клеток, активирует фосфоламбан (ФЛ), который закачивает кальций в саркоплазматический ретикулум, повышает распад гликогена и тормозит процессы его синтеза влияя на ключевые ферменты - киназу фосфорилилазы (КФ) и гликогенсинтазу (ГС), поддерживает активность фосфодиэстераз (ФДЭ), что приводит к разрушению цАМФ и сохранению тем самым миозинкиназы (МК) в активном нефосфорилированном состоянии.*

Полагают, что нейролептики фенотиазинового и дифенилбутилпиперидинового ряда обладают следующими особенностями:

- конкурируют с ионами  $\text{Ca}^{2+}$  за места связывания на кальмодулине: после того, как ионы кальция свяжутся с 1–2 участками акцепторного центра молекулы кальмодулина и она начинает «раскрываться» нейролептики оккупируют появляющиеся активные группировки, а также оставшиеся незанятыми места связывания;
- оккупируют активный центр кальмодулина и нарушают его взаимодействие с зависимыми от кальмодулина ферментами (фосфодиэстеразы, аденозинтрифосфатазы и пр.);
- взаимодействуют с субстратами кальмодулина; при взаимодействии нейролептиков с фосфодиэстеразой селективно снижается чувствительность фермента к кальмодулин-зависимой протеинкиназе (но сохраняется ответ фосфодиэстеразы на другие виды протеинкиназ).

б) нейролептики **тормозят инотропную функцию миокарда**, угнетая миокардиальный кальмодулин.

При этом падает сила сердечных сокращений, у чувствительных лиц, возможна провокация скрыто протекающих форм хронической сердечной недостаточности.

Нейролептики фенотиазинового ряда влияют на ритмогенез в миокарде, оказывая хинидиноподобное (мембраностабилизирующее) действие. В итоге, замедляется скорость деполяризации и реполяризации миокарда, несколько понижается частота сердечных сокращений.

Кальмодулин и зависимые от него ферменты представлены не только в гладкомышечных клетках сердечно-сосудистой системы, но и в других клетках и тканях (эпителиальной, нервной).

Нейролептики, взаимодействуя с кальмодулином этих клеток, также препятствуют реализации их обычных функций (табл. 3) [26].

Таблица 3

**Ферменты-мишени действия кальмодулина и нейролептиков [33]**

Фермент	Физиологическая функция	Эффект нейролептика
Аденилатциклаза	Поступление ионов кальция в клетку	Снижение внутриклеточного уровня кальция, релаксация клетки, снижение секреции
Фосфодиэстераза	Высвобождение аминов (норэпинефрин, дофамин, серотонин)	нарушение моноаминергической и серотонинергической передачи
$\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Mg}^{2+}$ -аденозитри-фосфатаза	адренергическая передача	нарушение
Протеинкиназа	нейро-мышечная передача в гладких мышцах	нарушение
Фосфолипаза $\text{A}_2$	синтез ДНК	торможение митоза
Оксипростагландин дегидрогеназа	гормонзависимый транспорт воды, усиление секреции инсулина	отеки, манифестация скрытой гипергликемии
Миозинкиназа	секреция $\text{Cl}^-$ в кишечнике	обстипационный синдром
Никотинамидаденин-динуклеотидкиназа	регуляция функции тромбоцитов	
Триптофан-гидроксилаза	регуляция функции лейкоцитов и эндоцитоз	

В конечном итоге при взаимодействии нейролептиков с кальмодулина прекращается сокращение гладкомышечных клеток, и они длительно остаются в состоянии релаксации.

в) действие нейролептиков настолько мощное, что они способны устранить даже стойкий к традиционному лечению бронхоспазм.

Действие их реализуется как за счет влияния на кальмодулин гладкомышечных клеток бронхиол, так и через блокаду адренорецепторов гладкомышечных клеток сфинктерных жомов в том числе

сфинктеров желудка. Наиболее ярко этот эффект проявляется у детей 1-го года жизни, т.к. у них недостаточно развита холинергическая регуляция тонуса ЖКТ. Данную особенность иногда используют при лечении пилороспазма у новорожденных детей;

г) нейролептики **увеличивают диурез**, причем их действие опосредуется 2 механизмами за счёт снижения секреции антидиуретического гормона гипофизом, блокирования кальмодулина в эпителии почечных канальцев, нейролептики нарушают активность оксипростагландин дегидрогеназы и снижают скорость деградации простагландинов, в итоге уменьшается процесс реабсорбции мочи.

д) также нейролептики называют **антипсихотическими средствами или большими транквилизаторами**, это основные препараты в терапии тяжелой психической патологии;

е) препараты фенотиазиновой структуры устраняют некоторые из проявлений аллергических реакций 1-го типа, за счет блокады  $H_1$ -гистаминовых рецепторов: они уменьшают зуд, аллергический отек, сыпь [35].

### 3.2. Нежелательные эффекты нейролептиков

Нейролептики имеют большой терапевтический индекс и являются относительно безопасными лекарственными средствами, особенно при однократном или нечастом приеме. Взрослый человек может перенести однократный прием 10,0 г хлорпромазина, а случаи смерти от отравления галоперидолом (в чистом виде) не описаны. В литературе имеются единичные описания летальных исходов от передозировки нейролептиков, но все они, как правило, были связаны с одновременным употреблением алкоголя.

Тем не менее, спектр биологической активности нейролептиков столь широк, что их прием неизбежно вызывает возникновение нежелательных эффектов (НЭ).

А. Дозозависимые НЭ нейролептиков, основанные на спектре их фармакологической активностью (табл. 4) [25].

Психотропные и поведенческие эффекты. Прием нейролептиков сопровождается развитием неприятного психического состояния, которое тем более сильно, чем менее выражены проявления пси-

хоза. Своего максимума это состояние достигает в момент восстановления психического здоровья. У человека возникает сонливость, сознание затуманивается (при сохранении ориентации в личности, времени и месте), настроение снижается, отмечается наплыв негативных эмоций, ожидание непоправимого несчастья. В литературе данный комплекс симптомов обозначают как «псевдодепрессию». Данная группа нежелательных эффектов наиболее ярко выражена у нейролептиков с ярким седативным компонентом действия.

Неврологические (экстрапирамидный эффекты). Данный вид НЭ включает в себя группу из 6 синдромов, наиболее характерен для мощных нейролептиков – пиперазиновой группы фенотиазинов и бутирофенонов.

*Таблица 4*

**Дозозависимые нежелательные эффекты нейролептиков, основанные на спектре их фармакологической активности [17]**

Синдром (частота развития)	Проявления	Вре- мя дни	Патогенез Особенности	Коррекция
Острая дистония (2%)	1. Окулогирные кризы (судороги глазодвигательных мышц, блефароспазм); 2. Экситомоторные кризы (истероидные гиперкинезы и эмоциональная буря); 3. Шейно-языково-массетерный синдром 4. Кулленкампа-Тарнова (судороги жевательных мышц и языка, тризм, гримасничанье, кривошея переходящая в опистотонус) 5. Продолжается несколько часов, спонтанно разрешаясь	1–5	Патогенез неясен, возможно дисфункция полосатого тела. Чаще возникает при парентеральном введении Наиболее часто развивается у детей, у мальчиков чаще, чем у девочек.	1. Отмена нейролептиков 2. Противопаркинсонические средства, дифенгидрамин 3. Назначение менее сильных нейролептиков

Акатизия или гиперкинетический синдром (20%)	1. Неконтролируемое двигательное беспокойство, ощущение дискомфорта, неуверенность, походка «робота». 2. Никогда не сопровождается страхом или тревогой (в отличие от панических атак у больных неврозами)	5–60	Неизвестен	1. Уменьшить дозу нейролептика 2. Назначить бензодиазепины, пропранолол 20-80 мг/сут, противопаркинсонические средства
Паркинсонический синдром	1. Гипокинезия и брадикинезия, повышение тонуса скелетных мышц и их ригидность. 2. Обильная саливация, маскообразное лицо, шаркающая походка. 3. Тремор выражен менее ярко, чем при болезни Паркинсона. Наиболее отчетливо проявляется во 2-ой половине дня.	5–30	1. Блокада D <sub>2</sub> -рецепторов ЭПС с увеличением доли ХЭ влияний. Чаще возникает у взрослых, чем у детей. Женщины страдают в 2 раза чаще мужчин 2. Может возобновляться после однократного приема лекарства.	Противопаркинсонические средства (М, Н-ХБ, адамантанов)
Злокачественный нейролептический синдром	1. Диффузная мышечная ригидность, кататония вплоть до ступора. 2. Вегетативные нарушения: тахикардия, колебания артериального давления, диффузное потоотделения. В крови лейкоцитоз, увеличение уровня трансаминаз, миоглобинемия и миоглобинурия. Летальность до 10%. 3. гипертермия до 38	5–10	1. Блокада D <sub>2</sub> -рецепторов. У мужчин после 40 лет встречается в 2 раза чаще, чем у женщин. 2. Сохраняется несколько дней после прекращения введения нейролептика.	1. Немедленное прекращение введения 2. Дантролен внутривенно, бромкриптин в больших дозах, амантадин внутрь 3. Противопаркинсонические средства неэффективны



Тардитивная (поздняя) дискинезия (20-40%)	1. Стереотипные повторяющиеся болезненные непроизвольные движения мышц лица, языка, век, туловища и конечностей напоминающие тик. 2. Возможно чередование с атетозоподобными (вычурными, медленными непроизвольными движениями), застыванием в причудливой позе.	месяц годы	1. Компенсаторное повышение активности D <sub>2</sub> -рецепторов. 2. Отмена нейролептика усиливает синдром. 3. Во сне его проявления исчезают. Чаще возникает у молодых.	1. Лечение малоэффективно 2. Постепенное снижение дозы нейролептика и замена на клозапин 3. Центральные симпатолитики снижающие запасы дофамина (резерпин) Диазепам 30-40 мг/сут. Пропранолол, клонидин Противопаркинсонические средства неэффективны
Периоральный тремор	Гиперкинез круговой мышцы рта с частотой 5-7 Гц в виде подергивания губ (синдром кролика)	Месяц годы	Неясен	Противопаркинсонические средства

• Нейровегетативные эффекты проявляются в виде 3 основных синдромов:

– активация адренорецепторов сосудов и развитием ортостатической (постуральной) гипотензии, сердцебиения (как рефлекторного, так и в связи с М-холиноблокирующим действием некоторых нейролептиков). Вследствие хинидиноподобного (мембраностабилизирующего) действия возможно изменение электрической активности миокарда (удлинение интервала QT, изменение сегмента ST) и провокация аритмий. Наиболее этот синдром выражен у нейролептиков алифатического и пиперидинового ряда;

– антихолинергического синдрома, развитие которого связано с М-холиноблокирующими свойствами нейролептиков. Проявляется

сухостью во рту, запорами, параличом аккомодации и нарушением остроты зрения. У пожилых мужчин возможна задержка мочи в связи с расслаблением его мышц;

- синдромом половой дисфункции блокирование  $\alpha$ -адренорецепторов в высших отделах вегетативной нервной системы и половых путях мужчины. Проявляется снижением либидо и потенции, ретроградной или преждевременной эякуляцией.

- Эндокринные нежелательные эффекты. Достаточно часто нейролептики вызывают повышение аппетита и прибавку в весе, провоцируют гиперлипидемию и развитие инсулиннезависимого сахарного диабета. Все эти эффекты и поповышение веса можно контролировать диетотерапией. Выше уже упоминалось, что прием нейролептиков может быть причиной гиперпролактинемии, вследствие блокады  $D_2$ -рецепторов гипофиза и выключения действия дофамина как пролактостатина, приводит к нарушению овуляции, амениее и галакторее у женщин и гинекомастии и мужчин.

- Поражение органов зрения. Длительный прием нейролептиков вызывает отложение меланинового пигмента в конъюнктиве глаза, радужной оболочке, роговице. Могут ускоряться процессы старения хрусталика. Сопровождается нарушением цветовосприятия. Предметы кажутся окрашенными в коричнево-фиолетового тона (синдром «фиолетовых людей»).

#### Б. Реакции гиперчувствительности, не являющиеся дозозависимыми.

- Холестатическая желтуха. Обусловлена развитием в печени инфильтратов из эозинофилов, которые блокируют желчевыводящие пути и нарушают отток желчи. В отличие от типичной холестатической желтухи зуд возникает редко. Холестатическая желтуха развивается у 2–4% пациентов обычно на 2–4 неделе лечения.

Кожные аллергические реакции, контактный дерматит, фотосенсибилизация с прокрашиванием подвергшихся инсоляции участков кожи в голубой цвет. В тяжелых случаях возможен эксфолиативный дерматит. Возникает у 5 % пациентов.

Нарушение кроветворения. При приеме нейролептиков могут возникать умеренная лейкопения или лейкоцитоз, эозинофилия, которые чаще всего развиваются на 8–12 неделе лечения у 1 из 10.000 пациентов. У пациентов, которые принимают клозапин в 1% случаев

возможно развитие тяжелого агранулоцитоза, вследствие угнетения костномозгового кроветворения.

#### В. Толерантность

α-адреноблокирующее и М-холиноблокирующее действие нейролептиков сопровождается уменьшением психоседативного, гипотензивного действия лекарства, исчезновением проявлений антихолинэргического синдрома. Как правило, даже очень длительный прием нейролептиков не вызывает толерантности к их антипсихотическому эффекту.

#### Г. Синдром отмены

Возникает при внезапном прекращении приема нейролептиков после продолжительного курса лечения. Характеризуется беспокойством, бессонницей, хореоподобным гиперкинезом (множественными мелкими бессвязными насильственными движениями), тошнотой и рвотой. Полагают, что этот синдром обусловлен растормаживанием холинэргических структур и повышением их чувствительности к медиатору.

### **3.3. Клинико-фармакологическая характеристика анксиолитиков (малых транквилизаторов) и снотворных ЛС**

Препараты этой группы имеют альтернативные названия – малые транквилизаторы, атарактики, антиневротические и психоседативные средства. Из различных химических групп транквилизаторов в настоящее время приоритет принадлежит БД. Внедрены Stenbach в 1959 г. При более тяжелых нервных расстройствах используют транквилизаторы (транквило - делать спокойным, безмятежным) [8]. В отличие от нейролептиков не обладают антипсихотическим действием.

*Основные фармакотерапевтические эффекты:*

- анксиолитический (уменьшение тревоги, страха, эмоциональной напряженности);
- миорелаксирующий (снижение мышечного тонуса, вялость, усталость, слабость);
- седативный (заторможенность, сонливость, снижение скорости реакции, уменьшение концентрации внимания);

- снотворный;
- противосудорожный;
- стабилизирующий работу вегетативной и соматической нервной системы.

Некоторые **транквилизаторы оказывают психостимулирующий эффект**, поднимают настроение и снижают панические расстройства и фобии.

Это группа психотропных ЛС, оказывающих избирательное, угнетающее влияние на эмоциональную сферу человека и используемая для лечения больных неврозами почему еще называется группой антиневротических средств. Невроз – это состояние, характеризующееся наличием у больного чувства страха, тревоги, внутреннего напряжения, т.е. различными проявлениями отрицательных эмоций. Этой селективной антиневротической активностью анксиолитики отличаются от седативных средств, действующих неизбирательно не только на эмоции, но и на другие функции коры головного мозга [9].

Наиболее широкое применение среди анксиолитиков приобрели препараты - производные БД.

*Механизм действия БД* осуществляется через ГАМК-ергический комплекс, включающий:

- ГАМК-рецептор;
- БД-рецептор;
- ГАМК-трансаминазу;
- ГАМК-модулин (белок), регулирующий связывание и определяющий сродство (аффинитет) медиатора к рецептору

Большое количество БД рецепторов находится в лимбической системе, обеспечивающих анксиолитический эффект, в стволе и коре головного мозга – противосудорожный, в спинном мозге - миелорелаксирующий эффекты [16].

Механизм их действия связан с возбуждением БД субъединицы ГАМК-ергических рецепторов, которые в основном сосредоточены в лимбической системе головного мозга. В результате этого повышается выброс ГАМК и повышается чувствительность ГАМК-ергических рецепторов, а т. к. лимбическая система ответственна за формирование эмоций, то они (эмоции) подобными анксиолити-

ками подавляются. В условиях течения невроза это реализуется исчезновением чувства страха, тревоги, внутреннего напряжения, т. е. проявлений отрицательных эмоций. А так как подобные рецепторы, пусть и в меньшем количестве, кроме лимбической системы присутствуют и в других отделах ЦНС, развиваются и другие эффекты подобных анксиолитических средств.

У некоторых транквилизаторов могут преобладать отдельные эффекты, что дало основание разделить БД на ряд подгрупп:

- с выраженным противотревожным и противосудорожным действием: диазепам, клоназепам (антелепсин);
- с седативно-гипнотическими свойствами: нитрозепам, флуни-  
тразепам;
- с миелорелаксантным действием: лоразепам, а при мышечной  
контрактуре оптимальным ЛС является тетразепам.

Однако главным фактором, от которого зависит тот или иной эффект прежде всего является доза ЛС (таблица 7).

Таблица 5

**Дозы и различные эффекты бензодиазепинов [9]**

ЛС	Т–50, часы	Суточ- ная доза, мг	Действие					Синдр. отмены
			Про- тиво- тре- вож- ное	Сно- твор- ное	Про- тиво- судо- рож- ное	Пси- хо- сти- мули- рую- щее	Миел ре- лак- сант- ное	
Диазепам	20–90	5–12	++	–	+++	–	+++	+
Медазепам	20–176	200–300	–	–	–	–	–	+
Нитрозе- пам	18–34	5–20		+++	–	–	–	–
Тофизопам	6	50–300	–	–	+	–	–	–
Клоназепам	40	1–16	++	–	–	–	–	–
Хлордиазо- поксид	5–30	20–50	++	–	+++	–	+++	+

Среди перечисленных БД выделяется тофизопам (грандаксин). От других ЛС отличается расположением азота и это определяет клинико-фармакологические особенности [6]:

- не ухудшает психомоторную и умственную активность;
- седативный эффект наблюдается при приеме больших доз;
- не обладает миелорелаксantным действием;
- обладает небольшим психостимулирующим эффектом и после контрольного периода не запрещают принимать его водителям транспорта;
- уменьшает уровень тревоги и депрессии;
- в два раза снижает приступы суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии и мерцательной аритмии. Все это полезно при тревожных расстройствах у больных ИБС, особенно с нарушением ритма, кардиалгиями и соматовегетативной симптоматикой.

Диазепам является эталонным БД (валиум, реланиум, седуксен) – выпускается в таблетках по 0,005 (детям), 0,001 и 0,002 (взрослым); 0,5 % раствор в ампулах по 2 мл. Назначается препарат перорально, в/м, в/в до 3-х раз в сутки. Практически полностью всасывается в ЖКТ, подвержен энтерогепатической циркуляции. В крови на 99 % связывается с белками плазмы, хорошо проникает через плаценту и в молоко матери, хорошо накапливается в липидах тканей, что способствует его кумуляции. Метаболизируется диазепам в печени, с участием изоферментов III A4 и II C9 цитохрома P450. Эритромицин, кларитромицин, ритонавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон и грейпфрутовый сок, ингибирующие изофермент III A4, могут нарушать метаболизм диазепама. Экскретируется в основном с мочой, 90% в виде метаболитов, и около 2% – в неизмененном виде; менее 10% – с желчью. T<sub>½</sub> составляет более 2-х суток, что чревато развитием кумуляции и интоксикации при неправильном применении.

*Основные эффекты:*

- 1) анксиолитический (транквилизирующий) реализуется исчезновением чувства страха, тревоги, внутреннего напряжения;
- 2) седативный;
- 3) легкий снотворный;
- 4) центральный миорелаксирующий, противосудорожный (универсальный);
- 5) усиливает действие средств, угнетающих ЦНС (потенцирующий).

*Показания к применению:*

- 1) лечение больных невротами любой этиологии и формы течения, в т. ч. при лечении больных с абстинентным синдромом;
- 2) комплексная терапия больных с нервными тиками, гипертонусом скелетных мышц и подобными состояниями;
- 3) комплексная терапия больных с судорожным синдромом любой этиологии, в/в применяется для купирования состояния эпилептического статуса;
- 4) для премедикации;
- 5) иногда – при эмоциональной бессоннице.

Феназепам действует и применяется подобно диазепаму. Отличия: 1) более сильное, эффективное средство; 2) более токсичное средство.

Лоразепам действует и применяется подобно диазепаму. Отличия: 1) в крови на 85 % связывается с белками плазмы, действует короче,  $T_{1/2}$  составляет около 14 часов; 2) практически весь метаболизируется в печени реакцией конъюгации с глюкуроновой кислотой; 3) экскретируется в виде неактивных метаболитов с мочой; 4) опасность кумуляции и передозировки при применении ниже; 5) применяется только для лечения больных невротами любой этиологии и формы течения, а также для премедикации; 6) является наиболее наркотическим препаратом бензодиазепинов.

Буспирон (спитомин) – выпускается в таблетках по 0,005 и 0,01. Является производным азаспиродекандиона. Назначается перорально, 3 раза в день. Препарат хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, но биодоступность этого пути введения из-за выраженной пресистемной элиминации не превышает 4 %. В крови на 95 % связывается с белками плазмы. Метаболизируется в печени реакциями гидроксилирования и N – деалкилирования. Экскретируется в основном с мочой, в том числе и в виде активных метаболитов, до 40 % назначенной дозы выводится с желчью через кишечник.  $T_{1/2}$  примерно равен 2–4 часам.

Анксиолитическое действие буспилона обусловлено его воздействием на серотонинергические 5 HT<sub>1A</sub> рецепторы, в отношении которых препарат является смешанным агонистом - антагонистом. Эффект воздействия проявляется не сразу, в отличие от производных

бензодиазепина, а через 2–3 недели. Поэтому буспирон применяется лишь для хронического лечения больных невротами, и неэффективен при бурно протекающих панических состояниях. Кроме того, являясь частичным агонистом 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов, буспирон у некоторых пациентов может не устранять, а наоборот провоцировать чувство страха и другие отрицательные эмоции, что и делает его применение в качестве анксиолитика достаточно сомнительным. Препарат, в отличие от производных бензодиазепина, не обладает седативным, снотворным, миорелаксирующим и противосудорожным эффектами, не может усиливать действие средств, угнетающих ЦНС.

К НЭ препарата отнесем способность вызывать развитие при-  
страстия, синдром отмены, тахикардию, бессонницу, раздражительность, головную боль, парестезии, сухость во рту, тошноту, нарушение стула (запор или диарея), способность повышать АД.

#### *НЭ транквилизаторов и противопоказания к их применению*

В целом переносимость транквилизаторов удовлетворительная. Из побочных действий особенно типичны вялость, мышечная слабость, сонливость, снижение уровня внимания и запоминания, замедление мыслительных процессов и двигательных реакций, головная боль, диплопия; мышечная слабость, нарушение менструального цикла, либидо, кожные высыпания, аллергии. Возможно развитие пристрастия, синдром отмены. Эти проявления наиболее выражены в первые дни приема препаратов и в дальнейшем сглаживаются. Возможны побочные явления в виде головной боли, головокружений, диспепсии, кожной аллергии. Прием транквилизаторов несовместим с употреблением алкоголя [10, 17].

Курсовое лечение этими препаратами противопоказано больным алкоголизмом, наркоманиями и токсикоманиями даже в состоянии ремиссии. Нельзя назначать транквилизаторы лицам, управляющим транспортом и занимающимся другими видами деятельности, требующими высокого уровня внимания и быстрых психомоторных реакций.

Самый серьезный недостаток транквилизаторов – способность вызывать психическую, а иногда и физическую зависимость при их длительном приеме. Поэтому сроки курсового применения транквилизаторов не должны превышать 2–4 нед [7, 9].



### Дневные транквилизаторы

Препараты данной группы обладают мягким седативным эффектом. Почти лишены снотворного и миорелаксирующего действия.

Тофизопам (грандаксин) оказывает вегетостабилизирующее действие, устраняет соматические симптомы тревоги, обладает общим анксиолитическим эффектом, практически не вызывая вялости и дневной сонливости. Используется при невротических и неврозоподобных расстройствах с астенией или тревогой, при вегетодистонии. Суточная доза – 150–300 мг.

Медазепам (мезапам, рудотель). Оказывает некоторое седативное действие. Почти не вызывает дневной сонливости и мышечной слабости. Чаще применяется в амбулаторных условиях, особенно у работающих больных и больных детского и старческого возраста. Суточная доза – 10–30 мг. Другие «дневные транквилизаторы»: гидазепам.

**Согласно Международной классификации расстройств сна (2005)**, инсомния определяется как «повторяющиеся нарушения инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, случающиеся несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна и проявляющиеся нарушениями дневной деятельности различного вида» [15]. Причины инсомнии многообразны: стресс, неврозы, психические заболевания; неврологические заболевания; соматические заболевания (в том числе сердечно-сосудистые); психотропные препараты, алкоголь, токсические факторы; эндокринно-обменные заболевания, синдромы, возникающие во сне (синдром апноэ во сне; двигательные нарушения во сне), болевые феномены, внешние неблагоприятные условия (шум, влажность и т.д.), сменная работа, перемена часовых поясов, нарушенная гигиена сна. Следует подчеркнуть, что наиболее часто инсомния связана с психическими факторами (особая роль принадлежит тревоге и депрессии) и поэтому может рассматриваться как психосомнические расстройства. В целом при специальном исследовании (полисомнографии) у больных инсомнией отмечается сокращение длительности сна, увеличение числа пробуждений, а также нарушается физиологическая представленность разных фаз сна (увеличивается 1-я стадия

и представленность бодрствования, уменьшаются 3-я и 4-я стадии фазы медленного сна, а нередко сокращается время фазы быстрого сна). С клинической точки зрения, идеальный снотворный препарат должен обеспечивать быстрое засыпание, не нарушать (не усугублять имеющиеся отклонения) физиологических фаз сна, а в идеале улучшать структуру ночного сна, не иметь эффекта «последствия» (разбитость, вялость, головные боли, снижение работоспособности после пробуждения), не вызывать привыкания и синдрома отмены [11].

Следует обратить особое внимание на важность поддержания (восстановления) различных фаз сна. Ведь сон человека представляет целую гамму особых функциональных состояний мозга – 1-ю, 2-ю, 3-ю и 4-ю стадии фазы медленного сна и фазу быстрого сна. Функции сна различны для фазы медленного сна и фазы быстрого сна. Основная функция фазы медленного сна – восстановительная. Вместе с тем в последние годы стало ясно, что в функцию медленного сна входит и оптимизация управления внутренними органами. Функции фазы быстрого сна – переработка информации, полученной в предшествующем бодрствовании, и создание программы поведения на будущее. Во время фазы быстрого сна клетки мозга чрезвычайно активны, однако информация от органов чувств к ним не поступает и на мышечную систему не подается. Медицинское и социальное значение инсомнии сейчас активно изучаются [18].

Инсомнию нельзя отнести к разряду легких недомоганий. Недостаток сна проявляется в быстром утомлении в дневное время, снижении активности и работоспособности. Кроме того, проведенные исследования показали, что редких случаях длительные и выраженные расстройства сна могут приводить к более серьезным последствиям – усилению психических нарушений и снижению познавательных способностей. Показано, что инсомния тесно ассоциирована с так называемыми психосоматическими заболеваниями – артериальной гипертензией, хроническим гастритом, атопическим дерматитом, бронхиальной астмой и др. Безусловно, первым лечебным мероприятием должно быть устранение причины инсомнии. Очень часто встречаются ситуации, когда назначения «этиологического»

лечения инсомнии недостаточно для полной ее коррекции и требуется дополнительное применение снотворных препаратов. Поэтому общие принципы выбора снотворных ЛС необходимы врачам всех специальностей [16].

**Выбор снотворного ЛС** следует делать с учетом причин и характера нарушений сна, а также свойств самого препарата (например, длительности действия) [14].

Короткодействующий препарат почти не вызывает кумуляции, но сон может быть пролонгирован недостаточно. И наоборот, препараты со средним и длительным периодом полужизни (период полувыведения,  $T_{1/2}$ ) дают хороший восьмичасовой сон, но вызывают утреннюю сонливость. Кроме того, в отличие от долгодействующих препаратов, снотворные с короткой и средней длительностью действия вызывают более резкие явления синдрома отмены с рецидивом нарушений сна (так называемая бессонница отнятия) и обострением дневной тревоги (тревога отнятия) [10].

*Снотворные ЛС классифицируют по химическому строению и продолжительности действия [15]:*

I. Средства, усиливающие ГАМК-ергические процессы в головном мозге

– Агонисты БД рецепторов:

1. Производные БД: Нитразепам, Диазепам, Феназепам

2. «Небензодиазепиновые» агонисты БД рецепторов: Золпидем, Зопиклон

– Вещества, взаимодействующие с барбитуратным участком ГАМК-комплекса: Этаминал-натрий

II. Антагонисты гистаминовых  $H_1$ -рецепторов, проникающие в ЦНС: Доксиламин (Донормил), Дифенгидрамин (Димедрол)

III. Агонисты мелатониновых рецепторов в головном мозге: Мелатонин, Мелаксен, Рамелтеон

IV. Антагонисты орексина: Суворексанта, Алморексанта

V. Препараты других групп:

– Антидепрессанты: амитриптилин.

– Анксиолитики (транквилизаторы): феназепам, хлордиазепоксид, диазепам

- Антипсихотики (нейролептики): хлорпромазин, оланзапин, левомепромазин, дроперидол

- Пр. ГАМК: фенибут и др.;

- Растительные препараты: валериана, пасифлора, новопасит и т.д.

- Алифатические препараты: хлоралгидрат, бромизовал и т.д.

VI. Комбинированные препараты: диазепам+циклобарбитал (реладорм), фенobarбитал+седативные ЛС (корвалол, экстраверал, валокордин, барбовал); доксиламин+седативные ЛС (биозон, корвалтаб экстра)

По продолжительности действия снотворные ЛС различают:

I. короткого действия (начало 10–15 мин, длит. 2–5 ч,  $T_{1/2}$  2–10 ч): триазолам, темазепам, мидозалам, кетозалам, оксазепам, циклобарбитал, фенobarбитал, золпидем, зопиклон, мелатонин;

II. средней продолжительности действия (начало 20–40 мин, длит. 4–7 ч,  $T_{1/2}$  10–40 ч): нитразепам, флунифразепам, дифенгидрамин, хлорпирамин, прометазин, барбамил;

III. длительного действия (начало 40–60 мин, длит. 8–12 ч,  $T_{1/2}$  30–90 ч): флуразепам, диазепам, хлордиазепоксид, барбитал, фенobarбитал.

### *Механизм действия снотворных ЛС*

Все снотворные ЛС укорачивают время засыпания (латентный период сна) и удлиняют продолжительность сна, но по-разному влияют на соотношение парадоксального и медленноволнового сна. Препараты, оказывающие минимальное воздействие на основные фазы сна, наиболее предпочтительны при лечении инсомнии («бессонницы»). Так, например, барбитураты оказывают быстрый снотворный эффект даже в тяжелых случаях инсомнии, но существенно нарушают физиологическую структуру сна, подавляя парадоксальную фазу. Барбитураты, взаимодействуя с аллостерическим участком ГАМК-рецепторного комплекса, повышают рецепторную чувствительность к ГАМК. Считают, что снотворный, противосудорожный и транквилизирующий эффекты барбитуратов обусловлены ГАМК-ергическим действием. Наряду с раскрытием ионных каналов для ионов хлора они угнетают адренергические структуры

мозга, нарушая проницаемость мембран для ионов натрия, и подавляют дыхание митохондрий нервной ткани. Замедляя восстановление синаптической передачи, барбитураты угнетают стимулирующие механизмы ретикулярной формации стволовой части мозга [17].

Наиболее широко в качестве снотворных препаратов в настоящее время применяют производные БД, которые также усиливают тормозное влияние ГАМК в ЦНС за счет повышения рецепторной чувствительности. В отличие от барбитуратов они в меньшей степени изменяют нормальную структуру сна (несколько редуцируют представленность как парадоксальной фазы, так и медленноволнового сна и увеличивают число «сонных веретен»), значительно менее опасны в отношении формирования лекарственной зависимости и не вызывают выраженных НЭ [11].

При лечении длительной невротической бессонницы, в которой ведущую роль играют тревожные переживания, хороший результат дает однократное (на ночь) применение бензодиазепинов с длительным периодом полувыведения (диазепам, флунитразема, нитразепам, клоразепам и др.). При транзиторных или временных нарушениях сна, связанных, например, с эмоционально-стрессовыми переживаниями, смещением циркадианных ритмов, в ночь перед хирургическим вмешательством, например, часто используют снотворные с коротким (мидазолам, зопиклон, золпидем и др.) или средним периодом полувыведения (продолжительностью действия). Однако нередко при приеме БД отмечают нарушения памяти, в том числе в виде антероградной амнезии. Эти расстройства особенно часто встречаются у лиц пожилого возраста [9].

#### Транквилизаторы с преобладанием снотворного эффекта

Для некоторых транквилизаторов снотворный эффект является основным. Эти препараты используются почти исключительно при диссомнических нарушениях. Их не рекомендуется назначать на срок, превышающий 10–15 сут. [10]

Нитразепам (эуноктин, радедорм) оказывает выраженный снотворный эффект: улучшает засыпание, увеличивает глубину и продолжительность сна. Иногда обнаруживает «последствие» в виде утренней вялости, сонливости. Доза – 5–10 мг на ночь.

Мидазолам (дормикум) также обладает выраженным снотворным эффектом. Показания к применению такие же, как и у нитразепама. Имеет инъекционную форму выпуска. В виде внутримышечных и внутривенных инъекций используется как средство премедикации в хирургии. Доза – 7,5–15 мг на ночь, в/м 1,5–3,5, в/а 0,07–0,1 мг/кг.

Флунитразепам (рогипнол) – снотворное короткого действия. Особенно показано при нарушенном засыпании. Утренней вялости, сонливости не вызывает. Доза – 1–2 мг на ночь.

Зопиклон и золпидем являются представителями совершенно новых классов химических соединений.

*Механизм действия* этих ЛС отличается от БД [15].

Золпидем избирательно действует на WI БД рецепторы, представляющие собой супрамолекулярный комплекс ГАМК-А рецепторов. Следствием этого является облегчение ГАМК-ергической нейротрансмиссии.

Зопиклон непосредственно связывается с макромолекулярным хлоридным комплексом, регулируемым ГАМК. Увеличение потока поступающих ионов Cl<sup>-</sup> вызывает гиперполяризацию мембран и тем самым сильное торможение ассоциированного нейрона. В отличие от БД новые препараты связываются только с центральными рецепторами и не обладают сродством к периферическим БР. В отличие от БД зопиклон не влияет на продолжительность парадоксальной фазы сна, необходимой для восстановления психических функций, памяти, способности к обучению, и несколько удлиняет медленноволновую фазу сна, важную для физического восстановления. Золпидем менее последовательно удлиняет медленноволновой сон, но более часто, особенно при длительном применении, увеличивает парадоксальную фазу сна. Зопиклон (сомнол) – препарат, родственник транквилизаторам, с относительно коротким снотворным эффектом. Длительность применения до 4 нед. Доза – 3,75–7,5 мг на ночь.

Барбитураты в терапевтических дозах не оказывают влияния на экскрецию мочи, однако при в/в введении отмечается уменьшение количества мочи из-за снижения скорости клубочковой фильтрации вследствие как непосредственного их действия на почечные канальцы, так и стимуляции антидиуретического гормона.

В последние годы барбитураты все реже применяются в качестве снотворных средств. Это обусловлено несколькими причинами: они часто и быстро формируют лекарственную зависимость; жизненно опасны при передозировке; противопоказаны при алкоголизме, почечной, печеночной или дыхательной недостаточности, порфирии и некоторых других заболеваниях; вызывают многочисленные выраженные побочные эффекты (дневную сонливость, заторможенность, чувство отупения в голове, ослабление концентрации внимания, атаксию, пародоксальные реакции возбуждения и др.); стимулируют метаболическую активность печени, снижая эффективность многих лекарственных средств (например, не прямых антикоагулянтов, хинидина, глюкокортикостероидов, пероральных антидиабетических и эстрогеннопрогестероновых препаратов, трициклических антидепрессантов, некоторых антибиотиков и сульфаниламидов) и влияют на другие фармакокинетические параметры многих ЛС.

Следует помнить, что при лечении пожилых людей терапию снотворными ЛС следует начинать с небольших доз (примерно на 50% меньше обычной), повышение доз нужно проводить более постепенно.

Длительного приема снотворных ЛС следует избегать, в связи с возможностью быстрого развития явлений привыкания к ним.

В качестве снотворных нередко используют некоторые **антигистаминные средства**. Они вызывают угнетение парадоксальной фазы сна, обладают значительным «последствием» (головные боли, сонливость по утрам) и обладают холиноблокирующими свойствами. Наиболее важным преимуществом антигистаминных препаратов является отсутствие формирования зависимости даже при длительном применении. Одним из представителей антигистаминных средств, используемых в качестве снотворных средств, является доксиламина сукцинат (Донормил), известный с 1948 г. Этот препарат класса этаноламинов из группы блокаторов гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов. Оказывает седативное и атропиноподобное действие. Сокращает время засыпания, повышает длительность и качество сна, при этом не оказывая отрицательного влияния на фазы сна. Доксиламина сукцинат хорошо абсорбируется из кишечника. Стах достигается через 2 ч после

приема таблеток, покрытых оболочкой, и через 1 ч после приема таблеток шипучих. Доксиламина сукцинат подвергается биотрансформации в печени. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет 10 ч. Выраженность седативного действия сопоставима с барбитуратами. Длительность действия – 6–8 ч. Основная часть активного вещества (около 60 %) выводится в неизмененном виде с мочой [27].

*Показанием к применению донормила* являются расстройства сна. Пациентам в возрасте старше 15 лет назначают по 1/2–1 таблетки за 15–30 мин до сна. Продолжительность лечения – до 2 нед.

*Из НЭ* возможны дневная сонливость, а также сухость во рту, нарушения аккомодации, запор, задержка мочеиспускания (связаны с холиноблокирующим действием препарата). Однако следует отметить, что все НЭ встречаются очень редко и выраженность их в абсолютном большинстве случаев минимальна.

*Противопоказаниями к применению донормила* являются: глаукома; затрудненное мочеиспускание, обусловленное доброкачественной гиперплазией предстательной железы; беременность (хотя в экспериментальных исследованиях не выявлено тератогенного, эмбриотоксического действия препарата); лактация (грудное вскармливание); детский и подростковый возраст до 15 лет; повышенная чувствительность к препарату [26].

#### *Эффекты мелатонина:*

- нормализация суточного ритма;
- антиоксидантный;
- иммуностимулирующий;
- антистрессорный;
- антидепрессивный;
- гипотермический

Мелаксен (внутрь, сублингвально) быстро метаболизируется; НЭ: сонливость, отеки.

Рамелтеон (внутрь) – эффект через 30 мин, образуется активный метаболит (~ 5 ч). Применяют для облегчения засыпания, привыкания и лекарственной зависимости не обнаружено. Феномен «отдачи» не возникает.



### 3.4. Клинико-фармакологическая характеристика седативных или успокаивающих ЛС

Это группа психотропных ЛС, оказывающих самое слабое в группе психотропных средств, неизбирательное угнетающее воздействие на все виды психической деятельности человека. Седативные средства в основном растительного происхождения назначают при легких и умеренных невротических состояниях. Препараты растительного происхождения снижают возбудимость ЦНС, усиливают действие снотворных средств, обладают спазмолитическим эффектом [25].

В виду малой токсичности седативные средства широко используются у детей (при повышенной раздражительности, бессоннице, психосоматических заболеваниях). Исключением являются бромиды, при длительном приеме которых возможна кумуляция, приводящая к «бромизму». Их не желательно назначать в раннем детском возрасте [7, 17].

Бромиды по данным И.П. Павлова и его учеников восстанавливают равновесие между процессами возбуждения и торможения, особенно при повышенной возбудимости ЦНС. В прошлом препараты брома широко применялись. Применяются препараты брома при неврастении, бессоннице, начальной форме гипертонии, а также при эпилепсии и хорее [3].

Натрия бромид – выпускается в порошке; в таблетках по 0,5; в 3 % растворе. Входит в состав многих официнальных и мануальных средств (микстуры Бехтерева, Павлова, Кватера и т.д.). Назначается перорально до 4-х раз в день, до еды; препарат вводят также в/в. В организме больного усиливает процессы торможения в коре головного мозга. По данным И.П. Павлова и его учеников, бромиды могут восстанавливать равновесие между процессами возбуждения и торможения, особенно на фоне повышенной возбудимости ЦНС [1].

*НЭ:* при длительном применении могут развиваться явления бромизма: насморк, кашель, конъюнктивит, ухудшение памяти, кожная сыпь (акне). В этом случае в организм вводят большие количества натрия хлорида (10–20,0) в сочетании с большим количеством воды (3–5 л. в сутки) + регулярное опорожнение кишечника, полоскание рта, частый душ или ванна. Возможны также аллергии.

Настойка валерианы – выпускается во флаконах по 25 мл. Назначается перорально по 20–30 капель на прием до 4-х раз в день. В организме больного слабо, неизбирательно угнетает все функции коры головного мозга.

Корневище с корнями валерианы содержат эфирное масло, состоящее из сложного эфира борнеола и изовалериановой кислоты, свободную валериановую кислоту (оказывает спазмолитическое действие), борнеол, органические кислоты, алкалоиды, дубильные вещества, сахара. Трава пустырника содержит эфирное масло, сапонины, дубильные вещества, алкалоиды [17].

*Основные эффекты:*

- 1) седативный;
- 2) легкий снотворный;
- 3) спазмолитический;
- 4) усиливает действие средств, угнетающих ЦНС (потенцирующий).

*Показания к применению:*

- 1) как успокаивающее при психоэмоциональной лабильности, неврастении, истерии т.п. состояниях, при начальной стадии гипертонической болезни сердца - седативный эффект;
- 2) комплексная терапия больных с бессонницей - легкий снотворный;
- 3) комплексная терапия больных со спазмами желудочно-кишечного тракта;
- 4) для премедикации;
- 5) комплексная терапия больных судорожным синдромом (при эпилепсии, хоре) – противосудорожный эффект;

*НЭ:* сонливость; снижение концентрации внимания, координации движений; мышечная слабость, аллергии.

Белоид содержит эрготоксин, алкалоиды белладонны и барбитуровую кислоту. Нормализует сон, наблюдается спазмолитическое действие, выраженная вегетативная чувствительность [10].

Валокормид комбинированный препарат, пищевые настойки валерианы, ландыша, красавки, натрия бромид и ментол. По составу и действию схож с каплями Зеленина. Ощущение успокаивающего и спазмолитического действия. Применяется при сердечно-сосудистых неврозах, сопровождающихся брадикардией [20].

Экстракт кава-кава обладает умершим снотворным, анксиолитическим, обезболивающим, противомикробным, спазмолитическим действием [21].

Кардиофит является спиртовой композицией из 14 лекарственных трав (травы горицвета весеннего, цветы глобальные, листья и цветы конвали, корневища с корнями валерианы, трава собачьей крапивы и др.). Показания кардиотоническую, противоаритмическую, седативную и гипотензивную активность. Применяется при моно- и комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний [10].

Корвалол комбинированный препарат, частицы этилового эфира абромизовалеиановой кислоты, фенобарбитал, натрий едкий, масло мяты перечной. Имеет легкое снотворное действие. Применяют корвалол при неврозах с повышенной раздражительностью, нерезко выраженных спазмах коронарных сосудов, тахикардии, при спазмах кишечника [21].

Настойка пиона обладает седативными проявлениями, нормализует состояние сна, ЦНС, может сочетаться со специфической терапии.

Новопасит, кроме седативного, обладает анксиолитическими и спазмолитическими эффектами [20].

Персен составлен из экстрактов корней валерианы, мяты перечной и мелисы. Способствует засыпанию при нарушениях сна [25].

### **3.5. Клинико-фармакологическая характеристика антидепрессантов (психоаналептиков, тимоаналептиков)**

АД-группа ЛС, применяемая для лечения больных депрессиями. Депрессия – состояние, возникающее в результате возникновения дисбаланса содержания возбуждающих и тормозных медиаторов в ЦНС. Главные признаки депрессии – патологически сниженное настроение и нарушение способности справляться с требованиями повседневной жизни. Кроме того, наблюдаются и соматические расстройства, особенно часто они возникают при тяжелом течении патологии. Все это связано, в частности, с возникновением дефицита содержания в соответствующих структурах ЦНС таких медиаторов как серотонин и дофамин. Противоположно действующие

медиаторы компенсаторно усиливают свое влияние на ЦНС, формируя клинику депрессий. Фармакокоррекция больных с депрессиями, таким образом, должна быть направлена на ликвидацию серотонин- и дофаминергических влияний в ЦНС [23].

Для этого используются препараты, угнетающие обратный нейрональный захват соответствующих медиаторов, а также ингибиторы МАО, которая участвует в их инактивации. Все это, в конечном итоге, позволяет нормализовать содержание и баланс возбуждающих и тормозных медиаторов в ЦНС и тем самым ликвидировать материальный субстрат депрессии [2].

Следует также отметить, что течение депрессий может быть различным. В частности, выделяют так называемых «активных» и «пассивных» депрессантов с преобладанием ажитации или заторможенности. Поэтому при создании антидепрессантов стремились и создали лекарства с седативным или стимулирующим влиянием на ЦНС. Это следует учитывать при назначении препаратов различным группам больных с различными типами течения депрессий.

Впервые были созданы, исходя из их химической структуры, так называемые трициклические антидепрессанты. Сейчас это самая большая и самая широко применяемая группа антидепрессантов включает в себя следующие лекарства: имипрамин, амитриптилин, доксепин, нортриптилин, протриптилин, флуоксетин, флувоксамин, мапротилин, амоксапин и т. д. Из-за высокой эффективности эта группа и на сегодняшний день сохранила свое значение, являясь одной из самых эффективных. Антидепрессанты (тимоаналептики). К тимоаналептикам относят препараты, главное клиническое действие которых заключается в устранении или ослаблении депрессий. У здоровых лиц антидепрессанты не вызывают повышения настроения [13].

#### Клинические эффекты АД

Реализуются посредством влияния на рецепторные системы. Блокада обратного захвата норадреналина нервными окончаниями [7, 33]:

- ослабление депрессивной симптоматики (психомоторной заторможенности, пониженного настроения и др.);
- уменьшение тревожно-фобических расстройств (панических атак, агорафобии);

- 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 фенфлурамином.

**Блокада обратного захвата дофамина нервными окончаниями:**

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

**Блокада гистаминовых H<sub>1</sub>-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 антихолинэргических препаратов.

**Блокада  $\alpha$ <sub>1</sub>-адренорецепторов:**

- усиление антигипертензивного действия адреноблокатора празозина (пратисол, минипресс) и теразозина (гитрин);
- ортостатическая гипотензия, головокружения;
- рефлекторная тахикардия;
- сонливость, седация.

**Блокада  $\alpha$ <sub>2</sub>-адренорецепторов:**

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

### **Блокада D2-дофаминовых рецепторов:**

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

### **Блокада 5-HT<sub>2</sub>-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 5-HT<sub>1</sub>-серотониновых рецепторов:**

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

### **Классификации 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 [33]:

**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 МАО)** – 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 [33].

**В. 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:

- АД с отчетливым седативным компонентом действия (амитриптилин, доксепин, тримипрамин, амоксапин, флувоксамин, тразодон, миансерин и др.).
- АД со стимулирующим (активирующим) компонентом действия (ингибиторы МАО, имипрамин, флуоксетин, дезипрамин, нортриптилин, бупропион и др.).
- АД со сбалансированным спектром действия (эсциталопрам, кломипрамин, сертралин, тianeптин, 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.).

Наряду с ведущим антидепрессивным эффектом тимоаналептики обладают и другими клиническими действиями [7].

Одним из них присущи психостимулирующие, активирующие свойства; другие оказывают седативное, затормаживающее действие; третьи – не проявляют ни отчетливых стимулирующих, ни седативных свойств. Многие антидепрессанты обнаруживают противотревожное, антифобическое и антиобсессивное действие.

В организме больного эти лекарства блокируют обратный нейрональный захват возбуждающих ЦНС медиаторов. Накопление этих медиаторов ликвидирует материальный субстрат депрессии, в результате чего исчезают тоска, заторможенность, повышается настроение, появляется бодрость, улучшается психический и соматический тонус организма, восстанавливается работоспособность [23].

#### *Принципы назначений АД в лечении депрессии*

При целостном подходе к лечению депрессии как к хроническому рекуррентному заболеванию можно выделить 3 основных стадии или этапа терапии:

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 до-

стижения 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 рецидивными 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 [12, 28, 29].

Этот этап терапии целиком зависит от особенностей спонтанного течения и пределяется частотой фазообразования и полярностью эпизодов. При униполярной 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.

Амитриптилин (триптизол) – выпускается в таблетках по 0,025 и 0,075; в ампулах 1% раствор в количестве 2 мл. Назначается препарат перорально, в/м, в/в до 4-х раз в сутки в начале лечения, затем больному можно назначать всю суточную дозу 1 раз в сутки, чаще всего на ночь. Амитриптилин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (биодоступность около 30–60 %); распределяясь в организме, хорошо проникает через ГЭБ в ЦНС благодаря своей высокой липофильности. Проникает также через плацентарный барьер и в материнское молоко. В значительной степени, до 98 %, может связываться с белками плазмы крови. Накопление препарата и его метаболитов в ткани сердечной мышцы может быть причиной кардиотоксичности. Метаболизируется амитриптилин в печени, причем

уже при первом прохождении деметилируется и гидроксилируется с превращением в активные метаболиты. Это происходит при участии изоферментов CYP2C19 и CYP2D6 цитохрома P450. Экскретируется препарат с мочой до 80 % препарата за 2 недели, остальное с желчью через кишечник. T<sub>1/2</sub> составляет более 20 часов.

В организме больного, в ЦНС, амитриптилин неизбирательно блокирует обратный нейрональный захват норэпинефрина и серотонина. Кроме этого, препарат оказывает выраженное М - холиноблокирующее действие. Является одним из наиболее активных и часто применяемых, особенно в России, антидепрессантов. Эффект препарата развивается постепенно, в течении 10–14 дней с начала приема [3, 6].

*Основные эффекты:*

- 1) антидепрессивный;
- 2) выраженный седативный, что предопределило использование препарата в основном у больных с ажитированным поведением.

*Показания к применению:* комплексное, комбинированное лечение больных с депрессиями, особенно востребован препарат при тревожно-депрессивных состояниях на фоне возбуждения.

*НЭ:* сухость во рту, мидриаз и светобоязнь, дальновзоркость, запоры, задержка мочеиспускания, диспепсии, сонливость, головокружение, тремор, тахикардия, боль в сердце, аллергии, возможно увеличение веса.

Имизин (имипрамин) действует и применяется подобно амитриптилину. *Отличия:* 1) обладает стимулирующим воздействием на ЦНС, следовательно более предпочтителен больным депрессиями, протекающими на фоне угнетения ЦНС; 2) побочные эффекты более выражены, чаще встречается кардиотоксичность в виде тахикардий, боли в сердце, изменения АД вплоть до ортостатического коллапса, обострение бреда, галлюцинации, агрессивное поведение, угнетение кроветворения.

Флуоксетин (прозак) – выпускается в капсулах и таблетках по 0,01 и 0,02. Назначается препарат перорально, 2 раза в сутки. Хорошо всасывается из ЖКТ, распределяясь в организме, хорошо проникает через ГЭБ в ЦНС благодаря своей высокой липофильности. Биодоступность этого пути введения составляет более 80 %. Попадая в кровь, значительно, до 94 %, может связываться с белками

плазмы крови. Метаболизируется в печени путем деметилирования с участием изофермента CYP2D6 цитохрома P450, причем может подавлять активность ее микросомальных ферментов. Экскреция препарата происходит через почки с мочой (до 80 %), около 15 % выводится с желчью. T<sub>1/2</sub> флуоксетина при длительном применении составляет 4–6 суток. В организме больного, в ЦНС, избирательно тормозит обратный нейрональный захват серотонина, тем самым повышая его концентрацию в серотонинергических синапсах ЦНС. Эффект развивается постепенно, через 1–4 недели после начала медикаментозного лечения. По активности препарат приблизительно равен amitriptiline, но переносится значительно лучше. В отличие от последнего обладает четким стимулирующим действием на ЦНС.

*Основные эффекты:*

- 1) антидепрессивный;
- 2) умеренный психостимулирующий, что предопределило использование препарата в основном у больных с заторможенностью.

*Показания к применению:*

- 1) комплексное, комбинированное лечение больных с депрессиями, особенно эффективен препарат на фоне торможения, а также на фоне сопутствующего страха
- 2) эффективен препарат и при развившейся толерантности к другим антидепрессивным средствам.

*НЭ:* понижение аппетита, тошнота, нервозность, бессонница, головная боль, половые расстройства (понижение эякуляции, исчезновение оргазма у женщин), иногда - брадикардия.

Мапротилин (людиомил) избирательно блокирует обратный нейрональный захват норэпинефрина. Действие и применение препарата напоминает таковое имизина, но в отличие от него, мапротилин лучше переносится, т. к. практически не обладает М - холиноблоkirующим действием и кардиотоксическим эффектом. Ингибиторы МАО подавляют реакцию распада норэпинефрина и серотонина, следовательно, увеличивают их содержание в синапсах ЦНС, что и ведет к ликвидации материального субстрата депрессивных состояний. Следует помнить, что существует 2 основных типа МАО: МАО - А, действующая преимущественно на серотонин и МАО - В, действующая преимущественно на фенилэтиламины. Избирательные

обратимые ингибиторы МАО - А (моклобемид, брофаромин) характеризуются коротким действием и по сравнению с неизбирательными необратимыми ингибиторами гораздо меньше способны усиливать действие симпатомиметиков и других средств, повышающих АД (отсутствие так называемого «сырного синдрома»). Следует также помнить, что хотя ингибирование МАО происходит достаточно быстро, связанное с этим антидепрессивное действие обычно развивается медленно, в течении нескольких недель.

Ниаламид (нуредаль) - выпускается в таблетках и драже по 0,025. Назначается препарат перорально, как правило после еды, 2 раза в сутки. Ниаламид хорошо всасывается из ЖКТ, проникает через ГЭБ в ЦНС, биодоступность составляет 40–80 %. Метаболизируется препарат в печени реакциями окисления с участием изоферментов CYP2C9 и CYP2D6 цитохрома P450. Экскретируется препарат с мочой. T<sub>1/2</sub> составляет 1–4 часа. В организме больного обратимо блокирует преимущественно МАО - А (до 80 %). Блокада МАО - В менее существенна и составляет 30 %. Метаболизм осуществляется с помощью реакции ацетилирования (медленные, быстрые). Экскретируются продукты метаболизма преимущественно с мочой. В организме больного ниаламид неизбирательно и необратимо ингибирует все типы МАО. Назначается препарат перорально, 3 раза в сутки. Эффект препарат развивается постепенно в течении 1-6 месяцев после применения фармакотерапии.

Моклобемид, поступая в системный кровоток, на 80% связывается с альбуминами плазмы крови. По активности уступает ниаламиду, но значительно лучше его переносится. В частности, отсутствует так называемый «сырный синдром», т.е. изменение системного АД. В остальном действует и применяется подобно ниаламиду.

*Основные эффекты:*

- 1) антидепрессивный;
- 2) психостимулирующий.

*Показания к применению:* комплексное, комбинированное лечение больных с депрессиями, особенно эффективен препарат на фоне торможения.

*НЭ:* понижение АД или его повышение при несоблюдении диеты; нервозность, бессонница, головная боль; диспепсии; гепатотоксичность; аллергии.

### **Антидепрессанты сбалансированного действия**

У препаратов этой группы основной тимоаналептический эффект сочетается со сбалансированными противотревожными и психостимулирующими свойствами [1].

Кломипрамин (анафранил) не уступает по тимоаналептической активности имипрамину и амитриптилину. Широко применяется в лечении депрессий разной глубины и с разными клиническими особенностями, а также в терапии тревожно-фобических и обсессивно-компульсивных расстройств. Назначается в таблетках, внутримышечно и внутривенно капельно. Суточная доза – 75–300 мг.

Пароксетин (рекситин, паксил) – активный тимоаналептик из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, сочетает антидепрессивное, анксиолитическое и стимулирующее действие. Реже вызывает побочные явления и осложнения, чем некоторые другие препараты с аналогичным механизмом действия. Особенно широко применяется при тревожных, ипохондрических и атипичных депрессиях различной этиологии, а также при обсессивно-фобических расстройствах. Суточная доза – 20–60 мг.

Пиразидол (пирлиндол) – антидепрессант, впервые синтезированный в нашей стране, средний по активности. Относительно редко вызывает побочные эффекты. Особенно показан для использования в детско-подростковой и геронтологической психиатрии. Суточная доза – 75–300 мг.

Сертралин (золофт), циталопрам (ципрамил) – несколько уступают по силе тимоаналептического действия имипрамину и анафранилу и вместе с тем реже вызывают серьезные побочные эффекты и осложнения. Используются при разных клинических вариантах депрессий, тревоге и навязчивостях. Суточные дозы сертралина – 50–200 мг, циталопрама – 20–60 мг.

### **3.6. Клинико-фармакологическая характеристика ноотропных (нейрометаболические) ЛС**

Это ЛС, улучшающие умственную деятельность и память. Эффект проявляется только при органических заболеваниях головного мозга. Он связан с улучшением энергетических процессов в мозговой

ткани, поэтому проявляется при длительном курсовом лечении. При этом уменьшаются явления гипоксии мозга и снижается склонность к судорогам. Ноотропные ЛС являются препаратами ГАМК или ее производными. Они воспроизводят метаболические эффекты ГАМК, которая служит тормозным медиатором ЦНС и регулирует обмен веществ, стимулируя тканевое дыхание. В результате в ЦНС улучшается течение метаболических процессов, что ведет к нормализации функций нейронов. Кроме того, препараты ноотропов улучшают процессы метаболизма и на периферии. Действие ноотропов проявляется не сразу, а в результате постоянного длительного лечения [32].

Ноотропы активируют церебральные метаболические процессы, оказывают центральное антигипоксическое действие и на этой основе улучшают состояние познавательных (когнитивных) функций, повышают уровень бодрствования. Ноотропам присущи и другие клинические эффекты: антиастенический, некоторый антидепрессивный, вегетостабилизирующий. Перечисленные терапевтические свойства у одних ноотропов сочетаются с мягким психостимулирующим действием, у других – с седативным [6].

Ноотропные ЛС применяют при умственной недостаточности, связанной с нарушением мозгового кровообращения, при алкогольном слабоумии, при отставании умственного развития детей, в старческом возрасте, при травмах черепа. НЭ возникают редко. Общетонизирующие средства. К этой группе относятся ЛС преимущественно растительного происхождения, издавна применяемые в народной медицине. Лечебный эффект проявляется только при длительном применении. Препараты характеризуются низкой токсичностью, большой широтой терапевтического действия, легким стимулирующим действием без выраженного возбуждения. При их применении улучшаются самочувствие, аппетит, работоспособность, возрастает мышечная сила, масса тела, усиливается энергетический обмен, нормализуется секреция гормонов коры надпочечников, половых гормонов, повышается устойчивость организма к действию неблагоприятных факторов [13].

Поэтому эти ЛС называют адаптогенами. К ним относятся препараты корня женьшеня, плодов лимонника, элеутерококка, левзеи

и др. Общетонизирующим действием обладают стрихнин и секуренин в малых дозах. Но у них малая широта действия, высокая токсичность, способность кумулировать. При увеличении доз эти ЛС оказывают выраженное возбуждающее и аналептическое действие и могут вызвать судороги. Их рассматривают в группе аналептиков. Лечение ноотропами часто проводится в виде повторных курсов продолжительностью 1,5–3 мес. с интервалами в течение нескольких недель [10, 21].

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 и аналоги ГАМК: гамма-аминомасляная кислота (аминалон), никотиноил-ГАМК (пикамилон), гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид (фенибут), гопантенсовая кислота, антогам, кальция гамма-гидроксibuтират (нейробутал).

4. Цереброваскулярные средства: гинкго билоба.

5. Нейропептиды и их аналоги: семакс.

6. Аминокислоты и вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот: глицин, биотредин. 2-меркантобензимидазола: этилтиобензимидазола.

7. Витаминоподобные средства: идебенон.

8. Полипептиды и органические композиты: Кортексин, Церебролизин

9. 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;

– с психостимулирующим эффектом: салбутиамин;



- антигипоксанты и антиоксиданты: оксиметилэтилпиридина сукцинат (Мексидол);
- с признаками ноотропной активности в фармакодинамике: глутаминовая кислота, мемантин и левокарнитин;
- нейропептиды и их синтетических аналогов (адренокортикотропный гормон и его фрагменты, соматостатин, вазопрессин, окситоцин, тиролиберин, меланостатин, холецистокинин, нейропептид Y, субстанция P, ангиотензин II, холецистокинин-8, пептидные аналоги пирацетама и др.) [32].

#### *Показания к применению*

В первую очередь, они применяются при церебрально-органической недостаточности (церебрастеническом синдроме и энцефалопатиях) сосудистого, травматического, нейроинфекционного, интоксикационного генеза, при астениях любой другой этиологии

Некоторые из этих препаратов в значительных или высоких дозах назначают в начальной стадии мозговых атрофических процессов (болезнь Альцгеймера, старческое слабоумие) и детям с задержкой психического развития

При глубоких деменциях, грубом психическом недоразвитии ноотропы неэффективны.

Как дополнительные ЛС при депрессиях, при вялоапатических состояниях, адинамии, небредовой ипохондрии, а также с целью повышения устойчивости к неблагоприятным биологическим воздействиям.

#### *НЭ*

Переносимость ноотропов обычно вполне удовлетворительная. Ноотропы с психостимулирующими свойствами могут усиливать или провоцировать тревогу, раздражительность, нарушения сна, особенно у лиц позднего возраста. В некоторых случаях назначение ноотропов сопровождается головной болью, головокружением, диспепсией, аллергическими реакциями.

Ноотропные препараты со стимулирующим действием противопоказаны больным эпилепсией.

#### *Механизмы действия*

Клинические эффекты большинства ноотропов связаны с их влиянием на ГАМК-ергические, норадренергические, холинергические и другие нейромедиаторные структуры.

### *Клиническая характеристика ноотропов*

Аминалон – препарат ГАМК, полученный синтетическим путем. Он плохо проникает через ГЭБ, но при заболеваниях мозга проникновение улучшается. Аминалон увеличивает кровоснабжение мозга, уменьшает гипоксию, оказывает противосудорожное действие, умеренно снижает повышенное АД, нормализует содержание сахара в крови.

Пикамилон - отечественный препарат, являющийся производным ГАМК и никотиновой кислоты. Сочетание ноотропного действия ГАМК с влиянием никотиновой кислоты на обмен веществ и сосуды обеспечивает благоприятное действие при различных органических и функциональных нарушениях мозга и системы его кровоснабжения. Он улучшает тканевое дыхание, уменьшает гипоксию, увеличивает мозговой кровоток, повышает устойчивость мозговой ткани к различным неблагоприятным воздействиям.

Пирацетам (ноотропил) – циклическое производное ГАМК. Он вызывает те же эффекты, что и аминалон. Преимуществом пирацетама является хорошее проникновение через ГЭБ. Занимает ведущие позиции среди ноотропов. Его преимущества заключаются в гармоничном сочетании различных ноотропных свойств, большей активности, по сравнению с другими препаратами данного класса, и в наличии инъекционной формы для внутримышечного и внутривенного введения. Препарат обладает некоторым психостимулирующим действием. Наряду с перечисленными выше общими показаниями для применения ноотропов пирацетам используется при острых нарушениях мозгового кровообращения, коматозных состояниях, лекарственных и алкогольных отравлениях, алкогольной и наркотической абстиненции, а также для улучшения переносимости других психотропных средств, особенно нейролептиков. При расстройствах мозгового кровообращения, комах, острых интоксикациях пирацетам применяется парентерально, в том числе внутривенно капельно в дозах до 20 г/сут. Выпускается в капсулах по 0,4; в таблетках по 0,8 и 1,2; в ампулах 20 % раствор в количестве 5 мл. Назначается препарат перорально, в/м и в/в до 4-х раз в сутки. Биодоступность при всасывании в желудочно-кишечном тракте составляет 95 %. В крови не связывается с белками плазмы. Хорошо проникает через

гистогематические барьеры. В организме больного практически не метаболизируется. Экскретируется преимущественно с мочой в неизмененном виде.  $T_{1/2}$  составляет 4,5 часа. Является производным пирролидона. Механизм действия связан с влиянием на глутаматные рецепторы. Благодаря этому, препарат повышает активность аденилатциклазы и ингибирует активность нуклеотидфосфатазы. В результате в мозговой ткани увеличивается содержание АТФ, усиливаются гликолитические процессы, стимулируется биосинтез РНК и фосфолипидов. Суточная доза – 2,4–8,0 г. [27]

*Основные эффекты:*

1) понижается агрегация тромбоцитов, улучшаются реологические свойства крови, улучшаются мозговое и периферические кровообращение;

2) повышается доставка и утилизация клетками макроэргов;

3) нормализуется внутриклеточный метаболизм;

4) улучшаются интегративные функции нейронов коры головного мозга, улучшаются память, сообразительность, обучаемость и т.п. функции;

5) антигипоксический, повышается толерантность к гипоксическим воздействиям;

6) противосудорожный.

*Показания к применению:* состояния гипоксии головного мозга, острые и хронические: инсульт и постинсультные состояния, черепномозговые травмы и посттравматические состояния, атеросклероз сосудов головного мозга, в т.ч. явления старческого слабоумия, при и после интоксикаций нейротропными ядами, в т. ч. алкоголем, последствия родовых травм. При ишемической болезни сердца.

*НЭ:* тошнота, рвота, тяжесть в эпигастрии; бессонница, головная боль, раздражительность.

Фенотропил (флурацетам) – выпускается в таблетках по 0,1. Является фенилзамещенным производным пиратацетама, что резко повысило способность препарата преодолевать ГЭБ. Препарат быстро и полностью (на 100%) всасывается в желудочно-кишечном тракте. Хорошо распределяется в организме больного, легко проникает в ЦНС. В организме больного не метаболизируется, на 40 % экскретируется с мочой в неизмененном виде, остальные 60 % дозы выводится с желчью и потом.  $T_{1/2}$  составляет 3–5 часов.

Механизм действия как у пирацетама, кроме того, препарат способен стимулировать Н - холинорецепторы ЦНС. Что касается его глутаматергической активности, фенотропил увеличивает концентрацию глутаматных NMDA-рецепторов, но при этом не влияет на их активность.

*Основные эффекты* как у пирацетама 1) анксиолитический; 2) антиастенический; 3) нейромодуляторный.

*Показания к применению:* 1) Состояния гипоксии головного мозга, острые и хронические: инсульт и постинсультные состояния, черепномозговые травмы и посттравматические состояния, атеросклероз сосудов головного мозга, в т. ч. явления старческого слабоумия, при и после интоксикаций нейротропными ядами, в т. ч. алкоголем, последствия родовых травм. 2) При ишемической болезни сердца. 3) Комплексное лечение больных с судорожным синдромом.

*НЭ:* бессонница, головная боль, раздражительность, психомоторное возбуждение, гиперемия кожи, повышение АД.

Фенибут - выпускается в таблетках по 0,25. Хорошо всасывается в ЖКТ, проникает в ткани, преодолевает ГЭБ. Метаболизируется в печени, экскретируется с мочой, частично с желчью. Практически не кумулирует. Является фенильным производным ГАМК. Механизм действия связан с воспроизведением метаболических эффектов ГАМК.

*Основные эффекты* как у пирацетама + 1) анксиолитический; 2) потенцирующий; 3) антиагрегантный; 4) психостимулирующий; 5) антиоксидантный.

*Показания к применению:* состояния гипоксии головного мозга, острые и хронические: инсульт и постинсультные состояния, черепномозговые травмы и посттравматические состояния, атеросклероз сосудов головного мозга, в т.ч. явления старческого слабоумия, при и после интоксикаций нейротропными ядами, в т.ч. алкоголем, последствия родовых травм.

*НЭ:* сонливость, тошнота, головная боль, раздражительность, психомоторное возбуждение, аллергии

Аминалон (гаммалон) заметно уступает пирацетаму по ноотропной активности. Применяется в виде длительных повторных курсов, чаще у лиц позднего возраста с хронической церебрально-сосудистой

недостаточностью, после динамических нарушений мозгового кровообращения и в постинсультном периоде. Суточная доза – 1,5–3,5 г.

Пиридитол (энцефабол). Особенность его клинического действия -наибольшая выраженность психоактивирующих свойств. Наряду с органическими заболеваниями головного мозга используется при астениях, депрессиях с апатической и адинамической окраской, при задержках психического развития у детей. Доза – 0,3–0,5 г/сут.

Танакан - церебропротектор. Особенно показан при астении, суб-депрессии, резидуально-органических нарушениях. Суточная доза – 120–240 мг.

К ноотропам, которые оказывают не психостимулирующий, а седативный эффект, обладают некоторым противосудорожным действием и применяются в том числе в лечении эпилепсии, относятся пантогам (суточная доза – 1,5–3,0 г), фенибут (0,5–1,5 г), пикамилон (0,1–0,2 г).

Церебролизин. Показания те же, что у пирacetama. Назначается только парентерально: внутримышечно 1–5 мл или внутривенно на физиологическом растворе. Длительность курса ежедневных инъекций – 4 нед. [1]

### **3.7. Клинико-фармакологическая характеристика нормотимиков (тимоизолептиков, противоманических ЛС, стабилизаторов аффекта)**

К нормотимикам относят ЛС, способные увеличивать длительность интервалов между фазами (приступами) рецидивирующих аффективных расстройств и смягчать их клинические проявления. Это средства вторичной профилактики рецидивирующих аффективных расстройств. Назначение нормотимиков на длительное время более чем у половины больных отдалает наступление очередной депрессии или мании и сглаживает ее симптоматику. У некоторых пациентов при помощи нормотимиков удается прервать возобновление аффективных расстройств на многие годы [18, 20].

### *Механизм действия*

Предупреждение очередного аффективного приступа нормотимиками связывают с их затормаживающим влиянием на ГАМК-ергическую систему

### *Показания к применению*

Препараты данного класса используют при частом повторении депрессий и маний в рамках маниакально-депрессивного психоза, циклотимии, приступообразной шизофрении, шизоаффективного расстройства. Нормотимики применяются не только как средства вторичной профилактики депрессий и маний «в чистом виде», но и в рамках приступообразных аффективных нарушений, сочетающихся с другими психопатологическими проявлениями (галлюцинаторно-бредовыми, психопатоподобными расстройствами, навязчивостями).

В международной анатомо-терапевтической-химической классификации ЛС нет отдельного раздела для нормотимических препаратов. Однако классификация указывает на нормотимические свойства конкретных препаратов, что, впрочем, соответствует логике ее структуры – по профилю действия [24, 35].

*Классификация нормотимиков по химической структуре включает:*

1. соли лития (карбонат, глюконат, сульфат, хлорид, цитрат, оксибутират, пролонгированные препараты лития);
2. производные карбамазепина;
3. производные вальпроевой кислоты;
4. блокаторы кальциевых каналов;
5. некоторые атипичные антипсихотики;
6. некоторые бензодиазепиновые транквилизаторы.

**Противосудорожные препараты с нормотимической активностью [19]:**

- Карбамазепин;
- Окскарбазепин;
- Вальпроевая кислота;
- Ламотриджин;
- Габапентин;
- Леветирацетам.

Представленные группы состоят из препаратов с противосудорожным эффектом, которые обладают успокаивающим, стабилизирующим настроением действием. Их применение в психиатрии обратимых и пограничных расстройств объясняется нейробиологической гипотезой – феноменом амигдаларного киндинга. Гипотеза отражает представления о возникновении эпилептических приступов, связанных, в частности, с воздействием психологических раздражителей на амигдалу и лимбическую систему головного мозга. Их раздражение на индивидуальном сверхпороговом уровне, вызванное сдерживаемыми и подавляемыми человеком эмоциональными нарушениями, становится причиной эпилептических приступов. Поэтому препараты данной группы эффективны для купирования не только судорожной активности, но и лежащей в ее основе биохимической-психоэмоциональной патологии, вызывающей отклик одних и тех же структур головного мозга [23, 26].

Соли лития. Карбонат лития и оксибутират лития. Обладают не только нормотимическим, но и антиманиакальным эффектом. Суточные дозы солей лития подбираются под контролем их концентрации в плазме крови. Средние суточные дозы карбоната лития при его применении для вторичной профилактики маний и депрессий составляют 0,9–1,2 г. Оксибутират лития в основном используется в лечении маний. Может вводиться парентерально. Суточная доза – 1,6–3,2 г.

НЭ солей лития чаще выражаются в астении, треморе, атаксии, усилении жажды, диспепсии, увеличении массы тела. Препараты противопоказаны при недостаточности выделительной функции почек и декомпенсациях сердечно-сосудистых заболеваний.

Карбамазепин (финлепсин) обладает наряду с нормотимическими свойствами некоторым антидепрессивным и выраженным противосудорожным эффектами. Для профилактики рецидивов аффективных расстройств используется в суточных дозах 0,4–1,0 г. Возможные побочные действия: нарушения аккомодации, сонливость, головная боль, атаксия, диспептические расстройства, лейкопения.

Вальпроат натрия (конвулекс, депакин) также оказывает не только тимостабилизирующее, но и антиманиакальное и антиконвульсивное действие. Для предупреждения рецидивов аффективных

расстройств используется в дозах 0,6–1,4 г/сут. Побочные эффекты чаще выражаются в диспепсии, сонливости, кожной аллергии. В редких случаях возникают нарушения функций печени, поджелудочной железы и снижение свертываемости крови.

Ламотриджин (ламиктал). Применяется для профилактики биполярных расстройств. Средняя суточная доза – 100–200 мг. Ламотриджин эффективен в терапии биполярного аффективного расстройства I типа с выраженными депрессивными фазами; антиманиакальный эффект проявляется достаточно слабо. В сочетании с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина применяется для лечения синдрома деперсонализации-дереализации, пограничного расстройства личности, шизоаффективного расстройства, резистентных обсессивно-компульсивных расстройств, вызванных приемом галлюциногенов [22, 25].

### *Нежелательные эффекты (НЭ)*

Чтобы избежать возникновения НЭ нормотимиков, требуется подбор минимальной эффективной дозировки под контролем лечащего врача. В случае появления непрофильных действий лечащий врач проводит коррекцию лечения. Отказ от лечения или самостоятельная коррекция дозировки принимаемого препарата недопустимы.

*К основным НЭ нормотимиков относятся:*

- тошнота;
- сонливость;
- вялость;
- мышечная слабость;
- смазанная речь;
- головокружение;
- двоение в глазах.

### *Этап подбора препаратов*

Реакция пациентов на прием нормотимиков индивидуальна. Она зависит, например, от особенностей течения заболевания, состояния здоровья. На этапе подбора препарата и дозировки возможно появление краткосрочных (обратимых) побочных эффектов нормотимиков. Поэтому пациенту необходимо отмечать необычные ощущения



и состояния, своевременно оповещать о них лечащего врача, например:

- о сонливости в дневное время;
- о легкой мышечной слабости;
- о трудностях с концентрацией внимания.

Персонализированный подход к подбору препарата, связанный с возникновением побочных эффектов нормотимиков, не должен становиться причиной отказа от лечения. Напротив, правильно подобранный нормотимик позволит избежать повышенной интенсивности непрофильных действий препаратов других групп. В настоящее время список препаратов нормотимиков может включать не только наименования с комбинированным антидепрессивным и антиманиакальным эффектом, но и только лишь со стабилизирующим настроение действием (например, ламотриджин – не обладает антиманиакальной активностью). Помимо этого, дополнительные свойства некоторых нормотимиков расширяют спектр терапевтического профиля группы, позволяя назначать такие препараты при лечении расстройств психики, в структуре которых имеется тревожная и паническая симптоматика.

Список препаратов нормотимиков включает различные наименования, действующим веществом которых является [19]:

- карбонат лития;
- глюконат лития;
- хлорид лития;
- цитрат лития;
- оксидат лития;
- пролонгированные формы лития;
- хлорид рубидия;
- хлорид цезия.

*Атипичные антипсихотики*, относящиеся к списку препаратов нормотимиков, представлены следующими наименованиями:

- Арипипразол;
- Азенапин;
- Рисперидон;
- Оланзапин;
- Кветиапин;

- Клозапин.

*Антагонисты кальция:*

- Верапамил;
- Нифедипин;
- Нимодипин.

*Тиреоидные гормоны.* Как правило, гормоны щитовидной железы включаются в список препаратов нормотимиков по принципу дополнительной терапии, когда требуется отмена антидепрессантов:

- Трийодтиронин;
- L-тироксин.

### **3.8. Клинико-фармакологическая характеристика психостимулирующих ЛС (психоаналептиков)**

К этой группе ЛС относятся психостимуляторы, ноотропные, общетонизирующие, аналептики, психодислептики.

К психостимуляторам относят препараты, основное клиническое действие которых активация, стимуляция психических функций. К ним относятся ЛС, устраняющие или ослабляющие утомление, сонливость, повышающие умственную и физическую работоспособность. Однако увеличение работоспособности при их применении достигается за счет более быстрого и полного использования энергетических резервов организма, что может привести к их истощению. Это сопровождается развитием бессоницы, раздражительности и упадком сил. Поэтому при назначении психостимуляторов необходимо предусмотреть полноценный отдых [18].

Психостимуляторы повышают уровень бодрствования, временно улучшают показатели познавательной деятельности (внимание, память, мышление), повышают скорость психических и двигательных реакций, умственную и физическую работоспособность. Обладают некоторым антидепрессивным эффектом. У здоровых они улучшают общее самочувствие и настроение, могут придавать настроению эйфорическую окраску.

*Механизмы действия психостимуляторов*

Клинические эффекты психостимуляторов объясняют их активирующим влиянием на стволовой отдел мозга. Эти препараты

повышают уровень функционирования центральных норадренергических и дофаминергических систем мозга за счет увеличения содержания соответствующих моноаминов в межсинаптических щелях.

От применявшихся в недалеком прошлом в качестве психостимуляторов фенамина, первитина теперь отказались из-за их выраженной способности вызывать психическую и физическую зависимость.

Кофеин, обычно включаемый в перечень психостимуляторов, в настоящее время самостоятельного значения не имеет. Невысокие дозы кофеина входят в состав некоторых сложных лекарственных смесей с анальгезирующим и противосудорожным действием. Полагают, что кофеин стимулирует высвобождение из пресинаптической мембраны медиатора норэпинефрина. По химическому строению является производным пурина. Точкой приложения действия препаратов кофеина являются центральные и периферические пуриновые рецепторы (P1), которые он конкурентно блокирует и на которые должен воздействовать аденозин – нейромодулятор, формирующий многие функции ЦНС. В результате этого воздействия кофеин способен угнетать мембранную фосфодиэстеразу, что ведет к последующему накоплению внутриклеточного цАМФ и изменению внутриклеточного баланса ионов  $Ca^{2+}$ . Это стимулирует гликогенолиз, следовательно, и метаболические процессы и функции ЦНС, других органов и тканей. Психостимулирующее действие кофеина недолговечно, к нему быстро формируется толерантность. При резкой отмене препарата может развиваться синдром отмены. Наиболее выраженное воздействие оказывает на ЦНС, усиливая и регулируя процессы возбуждения коры большого мозга, зависимо от типа высшей нервной деятельности человека. Оказывает также и периферическое влияние на различные органы и ткани [11, 14].

#### *Основные эффекты:*

1) психостимулирующий, помимо этого стимулирует все структуры ЦНС: кору, спинной и продолговатый мозг; понижается утомляемость, улучшается настроение, чувствуется прилив сил, бодрость, повышается психическая и физическая работоспособность, исчезает потребность в отдыхе. Все это через более или менее длительный промежуток времени вызывает истощение ЦНС и организма в целом;

- 2) усиливает и учащает сердечную деятельность;
- 3) вызывает повышение артериального давления на фоне шока, коллапса;
- 4) суживает дилатированные сосуды головного мозга;
- 5) понижает агрегацию тромбоцитов и улучшает реологические свойства крови;
- 6) повышает диурез и желудочную секрецию.
- 7) стимулирует аппетит.

*Показания к применению:* 1) угнетение ЦНС при отравлениях наркотиками и подобными ядами, угнетающими ЦНС; 2) угнетение сердечно-сосудистой системы, в т.ч. при инфекционных и других заболеваниях; 3) комплексная терапия больных мигренью (с расширением мозговых сосудов); 4) для повышения психической и физической работоспособности при астении; 5) комплексная терапия энуреза; 6) дневная сонливость, вялоапатические состояния (в том числе обусловленные применением психотропных средств), субступорозные состояния, нарколепсия - комплексная терапия больных нарколепсией и с выраженной формой депрессии (угнетение); 7) при постэнцефалическом паркинсонизме.

*НЭ, осложнения и противопоказания*

Психостимуляторы способны усиливать бред, галлюцинации, тревогу, ухудшать ночной сон. Возможны парадоксальные реакции на прием психостимуляторов в виде вялости, сонливости или отвлекаемости, раздражительности, неусидчивости. Кроме того, препараты этой группы могут повышать артериальное давление, угнетать аппетит.

Все психостимуляторы при длительном использовании способны вызывать психическую и физическую зависимость. Вследствие этого сроки их применения не должны превышать 3–4 нед. Назначают в утреннее и дневное время или только утром.

Встречающиеся в медицинской литературе рекомендации здоровым людям принимать психостимуляторы при утомлении, необходимости максимально мобилизовать свои психические и физические ресурсы сомнительны из-за значительного риска побочных эффектов.

*Противопоказаниями к назначению психостимуляторов являются* алкоголизм, другие токсикомании и наркомании, эпилепсия, речедвигательное возбуждение, продуктивная психотическая симптоматика, психофизическое истощение, бессонница, гипертоническая болезнь, церебральный и общий артериосклероз, стенокардия, гипертиреоз.

*НЭ:* бессонница, головная боль, раздражительность, психомоторное возбуждение, тахикардия, боль в сердце, изжога, явления зависимости, синдром отмены, аллергии.

*По химическому строению психостимуляторы подразделяют на следующие группы:*

- 1) фенилалкиламины (фенамин);
- 2) производные пиперидина (пиридрол, меридил);
- 3) производные сиднонимина (сиднокарб, сиднофен);
- 4) метилксантины (кофеин).

Фенамин по структуре близок адреналину, более стоек и хорошо проникает через ГЭБ. Поэтому обладает сильным центральным и более слабым периферическим действием.

*Механизм действия* фенамина связан с увеличением высвобождения норадреналина и дофамина из симпатических окончаний и из депо в тканях, а также с затруднением их обратного захвата. Благодаря этому усиливается передача импульсов преимущественно в активирующей части ретикулярной формации, а также в лимбической системе и коре. Следовательно, фенамин действует противоположно нейролептикам. Стимулируя центр насыщения, он подавляет чувство голода и снижает аппетит. Фенамин повышает обмен веществ, возбуждает центры продолговатого мозга и усиливает дыхание и кровообращение. Сосудосуживающий эффект и повышение АД обусловлены стимуляцией вазомоторного центра и симпатомиметическим эффектом в стенках сосудов. Однако по прессорному эффекту он уступает адреналину в 100 раз, превосходя его по продолжительности действия.

*НЭ* фенамина являются кумулятивные свойства, развитие пристрастия, извращенные реакции на него у некоторых людей (угнетение вместо стимуляции) и развитие гипертензии. Из-за способности вызывать пристрастие он отнесен к группе наркотиков и его применение строго ограничено.

Пиридрол и перидил по действию близки фенамину, но не вызывают периферических симпатомиметических эффектов, поэтому существенно не влияют на сердечно-сосудистую систему. Опасность развития лекарственной зависимости при их применении выражена слабее.

Сиднокарб и сиднофен – активные психостимуляторы с постепенным и длительным действием. На сердечно-сосудистую систему не влияют, т. к. не обладают периферическим симпатомиметическим эффектом. НЭ возникают редко. Чаще всего в клинической практике используется сиднокарб, обладающий достаточно выраженными психостимулирующими свойствами и приемлемой переносимостью. Суточная доза – 10–50 мг. Это группа психотропных ЛС, оказывающая стимулирующее влияние на функции головного мозга и активирующая психическую и физическую деятельность человека. В отличие от препаратов ноотропов, являющихся психометаболическими стимуляторами, изучаемая группа ЛС относится к психотоническим стимуляторам. Выпускается в таблетках по 0,005; 0,01; 0,025. Назначается перорально, 1–2 раза в день, в первой половине дня. Препарат хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, быстро проникает во все органы и ткани, преодолевает гистогематические барьеры. Метаболизируется в печени. Экскретируется с мочой. В ЦНС препарат повышает высвобождение из пресинаптической мембраны норэпинефрина и дофамина, одновременно понижая процессы обратного нейронального захвата этих медиаторов и подавляя активность МАО. Подобный процесс происходит и на периферии. В отличие от других стимуляторов подобного типа, например от фенамина, препарат действует преимущественно на периферии и в меньшей степени тропен к дофаминергическим структурам [26, 31].

Кофеин – алкалоид, содержащийся в листьях чая, зернах кофе, плодах какао, орехах кола, которые с древнейших времен используются для приготовления возбуждающих напитков. Незначительно токсичен по сравнению с другими алкалоидами широкое терапевтическое действия кофеина. К метилксантинам относятся также теобромин и теofilлин, обладающие слабым возбуждающим действием на ЦНС. Кофеин хорошо всасывается в кишечнике и равномерно распределяется в организме. Действие развивается через 15–30 мин. Большая

часть кофеина быстро разрушается и выводится через почки в виде метаболитов, около 10 % – в неизмененном виде. Стимулирующее действие кофеина на ЦНС проявляется в определенной последовательности: кора, продолговатый мозг, спинной мозг. Существенного влияния на ретикулярную формацию не оказывает. Его действие направлено непосредственно на нейроны коры, тогда как другие психостимуляторы действуют на кору опосредованно через стволовую часть мозга. Исследованиями школы И.П. Павлова доказано, что кофеин усиливает процессы возбуждения в коре мозга, ослабляя процессы торможения и, следовательно, действует противоположно бромю. Действие кофеина зависит от дозы и типа нервной системы. Поэтому одна и та же доза у разных людей может вызвать разную реакцию. При слабом типе нервной системы дозу кофеина надо уменьшать, а при сильном - увеличивать. В основе действия кофеина на ЦНС лежит его способность облегчать передачу возбуждения в межнейронных синапсах и повышать суммацию подпороговых импульсов, в результате чего возрастает возбудимость нейронов и ускоряется рефлекторный ответ. Кофеин, как и напитки, его содержащие (чай, кофе), стимулируют психическую Деятельность, устраняют сонливость, вызывают ощущение бодрости, повышают умственную работоспособность. Кофеин является антагонистом средств для наркоза, снотворных, алкоголя, наркотических анальгетиков и используется при их передозировке. Кофеин возбуждает центры продолговатого мозга, особенно при парэнтеральном введении относительно больших доз. Следовательно, наряду с психостимулирующим действием он обладает свойствами аналептика, стимулируя дыхание и кровообращение на фоне их угнетения. Возбуждая центр вагуса, кофеин вызывает брадикардию, но у некоторых людей учащает сокращения сердца за счет прямого кардиотонического эффекта. Кофеин также стимулирует нейроны спинного мозга, усиливая двигательные рефлексы и мышечный тонус. Этот эффект проявляется при применении относительно высоких доз. Под влиянием кофеина улучшается кровообращение в результате повышения тонуса вазомоторного центра и прямого действия на сердце и сосуды. Работа сердца и просвет сосудов при применении кофеина зависят от соотношения центральных и периферических эффектов. Сосуды различных областей

реагируют на кофеин поразному: сосуды сердца, почек и скелетных мышц расширяются, сосуды органов брюшной полости, подкожной клетчатки, селезенки суживаются. Повышается тонус сосудов мозга, что способствует венозному оттоку крови, снижению внутричерепного давления и набухания – мозговых оболочек. Этот эффект используют при лечении головной боли, мигрени. На фоне сниженного артериального давления кофеин его повышает, а на нормальное артериальное давление не действует. За счет указанных эффектов кофеин улучшает кровоснабжение жизненно важных органов, что имеет большое значение при оказании неотложной помощи. На почки кофеин оказывает непостоянное действие. В большинстве случаев увеличивает диурез за счет усиления клубочковой фильтрации и угнетения реабсорбции в канальцах. Под влиянием кофеина повышается тонус мышц и физическая работоспособность. Этот эффект обусловлен как стимуляцией ЦНС, так и усилением окислительных процессов, о чем свидетельствует увеличение основного обмена. Кофеин увеличивает секрецию желудочного и кишечного сока. Кофеин назначают для улучшения умственной и физической работоспособности, как аналептик при отравлении ядами, угнетающими ЦНС, при гипотонии, головной боли. Он противопоказан при повышенной возбудимости, бессоннице, гипертонической болезни, атеросклерозе, органических заболеваниях сердца, при глаукоме. Острое отравление кофеином характеризуется сильным двигательным возбуждением, спутанностью сознания, головокружением, сердцебиением, болями в сердце, аритмией. Лечение: снотворные, наркозные средства. Хроническое отравление обычно связано со злоупотреблением чаем или кофе. Оно проявляется повышенной возбудимостью, бессонницей, тахикардией, болями в сердце, нарушениями сердечного ритма, тремором рук. Лечение состоит в отмене этих напитков и назначении валерианы, брома, снотворных [13, 29].

Ладастен – выпускается в таблетках по 0,05. Назначается препарат перорально, в первой половине дня, чтобы не нарушать нормальный сон пациента. Т<sub>1/2</sub> составляет около 12 часов. Эффект развивается через 1–3 часа, длится 6–8 часов.



*Механизм действия* связан со стимуляцией дофаминергических структур ЦНС, на периферии это действие отсутствует. Препарат повышает выброс медиатора из пресинаптической мембраны, подавляя его обратный нейрональный захват и усиливает биосинтез. Повышение тонуса дофаминергических влияний не превышает гомеостатическую, т.е. препарат оказывает тонизирующее воздействие на ЦНС. Кроме того, ладастен стимулирует БД субъединицу ГАМК-ергических рецепторов.

*Основные эффекты:* 1) стимулирует ЦНС: понижается утомляемость, улучшается настроение, чувствуется прилив сил, бодрость, повышается психическая и физическая работоспособность, исчезает потребность в отдыхе; 2) актопротекторный: препарат повышает устойчивость к гипоксии и перегреванию; 3) иммуностимулирующий; 4) легкий анксиолитический.

*Показания к применению:* 1) для повышения умственной и психической работоспособности при астении; 2) комплексная терапия больных неврастений.

*НЭ:* бессонница, аллергии в виде крапивницы.

### **3.9. Клинико-фармакологическая характеристика противопаркинсонических ЛС**

Паркинсонизм – тяжелое прогрессирующее заболевание ЦНС у людей среднего и пожилого возраста, характеризующееся двигательными расстройствами в виде гипокинезии, ригидности, дрожания и постуральной неустойчивости (нарушение приспособления мышцы к ее меняющейся длине. Распространенность паркинсонизма составляет 120 человек на 100 тыс. населения (0,12 %). Паркинсонизм включает: болезнь Паркинсона (первичный, идиопатический паркинсонизм); симптоматический паркинсонизм (вторичный, сосудистый); постинфекционный, токсический (марганец, окись углерода); лекарственный (нейролептики). Болезнь возникает в результате утраты пигментированных клеток в черной субстанции, продуцирующих дофамин. Клинические формы: акинетико-ригидная, ригидно-дрожательная, дрожательная. Клинические стадии: 1-я - умеренно выраженные симптомы, не влияющие на профессиональные возможности и социально-бытовую активность больного;

2-я – больной утрачивает способность выполнять профессиональные и некоторые бытовые навыки; 3-я – больной теряет способность к самообслуживанию [29, 30].

Лечение паркинсонизма многосложно, противоречиво, патогенетические механизмы до сих пор не изучены до конца.

*Основной принцип фармакотерапии паркинсонизма* – возмещение дофамина и подавление холинергической активности (т.е. снижение чувствительности тканей к действию ацетилхолина).

При дефиците дофамина в дофаминергических синапсах, расположенных в корковых и подкорковых структурах головного мозга, по нейрональной цепи в нижележащие отделы, т.е. в холинергические синапсы, находящиеся в органах и тканях организма, не передается импульсация или передается искаженной, неравномерной, патологической. В то же время в холинергических синапсах ацетилхолин, как медиатор, продолжает активную передачу нервных импульсов к мышцам и тканям организма, поступившим из дофаминергических синапсов, но уже видоизмененную, патологическую, вызывающую двигательные нарушения. Следовательно, чтобы ослабить влияние патологической импульсации на мышцы, необходимо уменьшить чувствительность органов и тканей к воздействию ацетилхолина. С этой целью используются препараты (холинолитики), блокирующие холинорецепторы, через которые под воздействием ацетилхолина осуществляется нервное возбуждение. Тем самым уменьшается чувствительность органов и тканей к ацетилхолину [20, 25].

К **холинолитикам или холинолитическим ЛС** относятся: атропин, препараты красавки, скополамин, дурман, белена, платифиллин, циклодол, тропацин, динезин, ридиол, амизил, димедрол и др.

Лечение холинолитиками (циклодол, артан, норакин, паркопан, динезин, ромпаркин, тропацин, ридиол и др.) по 1/2 таб. 3 раза в день. Если в течение первых 3–4 недель не наблюдается эффекта, дозу увеличивают до 1 таб. (0,002) 3 раза в день. Индивидуальная чувствительность к холинолитикам различна, поэтому при длительном лечении каждые 4–6 мес. проводят замену холинолитиков. В пожилом возрасте (60–75 лет и старше) - не применять, т.к. усиливается когнитивная функция и появляются психические нарушения вплоть до деменции [28, 30].

*Противопоказания:* глаукома, аденома предстательной железы. Возможны осложнения: сухость во рту, затуманивание зрения (нарушение аккомодации), ослабление перистальтики кишечника (запоры), головокружение, атаксия, задержка мочеиспускания.

При недостаточном лечении холинолитиками (т.е. если не наблюдается эффекта от лечения в течение 3 мес. приема по 1 таб. 3 раза в день) следует добавить **препараты амантадинового ряда** (антивирусные препараты): мидантан, симметрел, глудантан, амантадин и др. Это быстродействующие препараты, они стимулируют выделение дофамина из нейрональных депо, повышают чувствительность дофаминергических рецепторов к дофамину и усиливают антихолинергический эффект (т.е. подавляют чувствительность тканей к действию ацетилхолина).

Первоначально назначают небольшую дозу мидантана: по 1/2 таб. 1 раз в день, в течение 1 недели. В последующие 2 недели при необходимости ежедневно увеличивают дозу, доведя до 1 таб. 3 раза в день (1 таб.=200 мг. Суточная доза – 600 мг). Если в течение первых 3 недель не наступает эффекта от лечения, то его прекращают!

*ПЭ:* синюшная окраска кожных покровов и слизистых, пастозность или отечность кистей и стоп, зрительные иллюзии, ортостатическая гипотония, препарат временно отменяют или снижают дозу. У ряда больных длительный прием (6–12 мес.) мидантана перестает оказывать положительное действие. Следует сделать перерыв на 1–2 мес. (после чего противопаркинсоническое влияние препарата возобновляется) или перейти на лечение другим препаратом.

Холинолитик, независимо от наблюдаемого клинического эффекта, должен быть заменен другим холинолитиком через каждые 6 мес.

Если лечение холинолитиками и амантадиновыми препаратами (мидантан и др.) неэффективно, то необходимо использовать дофаминергическое средство – и его аналоги: леводопа, левопа, допаркин, мадопар, пармидин и др. Поскольку дофамин не проникает через ГЭБ, пользуются его предшественником - диоксифенилаланином (дофа), который содержится в препарате L-дофа. Дофа в составе препарата L-дофа проникает через ГЭБ и под действием фермента дофа-декарбоксилазы превращается в дофамин. В мозговую ткань поступает не более 1/5 части принятого внутрь L-дофа. Максималь-

ная суточная доза не должна превышать 3 граммов (3000 мг.). Нередко в медицинской практике применяют и по 4–5 г. в сутки, но эти дозы губительны для организма, т.к. вызывают раннее развитие осложнений.

Наиболее приемлемый и щадящий вариант - лечение начинать с малых доз, постепенно их увеличивая: 1-я неделя – по 0,125 г 3 раза в день; 2-я неделя – увеличить утренний прием на 0,125 г; 3-я неделя – увеличить дневной прием на 0,125 г; 4-я неделя - увеличить вечерний прием на 0,125 г. Все следующие недели в такой же последовательности увеличивать дозу на 0,125 г, доведя при необходимости до 3 граммов в сутки.

L-дофа в 80–90 % под воздействием периферической дофа-декарбоксилазы в желудочно-кишечном тракте подвергается декарбосилированию, т.е. уже превращается в дофамин, который не проникает через ГЭБ, а остается в кишечнике. Следует отметить, что по истечении нескольких месяцев эффект от лечения L-дофа заметно падает (эффект «изнашивания»). В этих случаях следует добавить препарат амантадинового ряда (мидантан). При приеме L-дофа нельзя применять витамин B6 (пиридоксин), т.к. он блокирует L-дофа.

*Противопоказаниями* являются меланома и доброкачественные пигментные пятна.

*Периферические НЭ:* в виде желудочно-кишечных расстройств: горький вкус и сухость во рту, отрыжка, икота, слюнотечение, боли в животе, диарея, тошнота, рвота (лечение: промывание желудка, аминазин, прием препарата после еды); нарушений ритма сердечной деятельности, колебаний АД; ортостатической гипотонии, симпатно-адреналовых кризов (лечение: новокаиномид, обзидан, дифенин, пирроксан); неврологические осложнения - тризм, скрежетание зубами, усиление тремора, спазм икроножных мышц, мышечные боли, задержка или недержание мочи (снимают применением галоперидола, элениума, при болях - сирдалуда, баклофена, диазепама).

*Центральные НЭ:* хореоатетонидных гиперкинезов, акатизии, эйфории или депрессии, слуховых и зрительных галлюцинаций, суицидальных попыток.

В лечебной практике в качестве ингибитора, подавляющего декарбоксилазу, применяют бензеразид и карбидопа. Лечебными

препаратами, включающими в себя эти ингибиторы, являются мадопар и наком (синемет).

Мадопар-125 содержит в одной капсуле 100 мг L-дофа и 25 мг ингибитора бензеразиды (соотношение 4:1), мадопар-250 – 200 мг L-дофа и 50 мг ингибитора бензеразиды (соотношение 4:1), наком (синемет) – 250 мг L-дофа и 25 мг ингибитора карбидопа (соотношение 10:1).

Следует знать, что при замене «чистой» L-дофа мадопаром или накомом строго необходимо производить перерасчет доз, т.к. при приеме этих препаратов наблюдается пятикратное увеличение их активности в связи с наличием ингибитора дофа-декарбоксилазы.

Мадопар и наком, хотя и вызывают быстрый и лучший эффект у отдельных больных, по истечении некоторого времени, в силу индивидуальных особенностей организма, у многих вызывают грубейшие осложнения вследствие непредвиденной чрезмерной активности этих препаратов. Поэтому подбор дозы (а она должна быть минимальной, примерно 1/4 доля от рекомендуемой) и ее дальнейшее увеличение должны быть под строжайшим наблюдением и контролем врача и только в стационарных условиях, а в поликлинике чревато тяжелыми последствиями, но все же допустимо при условии регулярного, ежедневного наблюдения за больным. Во-вторых, мадопара и накома вызывает одностипные осложнения. Но осложнения от приема мадопара и накома более тяжелые. И наконец, в-третьих, эффект «изнашивания», т.е. угасание терапевтической активности, наступает значительно раньше у мадопара и накома.

На фоне многолетней дофа-терапии у большинства больных, помимо возникающих осложнений, наблюдаются еще своеобразные *синдромы*: «утренняя акинезия» до приема лекарства; «изнашивания» эффекта дозы, когда действие препарата прекращается задолго до очередного приема; дискинезия, наступающая через 30–60 мин. после приема лекарства; феномен «включения-выключения», когда начинающийся эффект от принятой дозы внезапно заканчивается; «застывание», возникающее неожиданно на фоне удовлетворительной двигательной активности [7, 30].

В последние 3 десятилетия используют *ингибиторы* МАО-фермента, инактивирующего(подавляющего) норадреналин, дофамин, серотонин. МАО активно инактивирует, подавляет дофамин, а чтобы снять его подавляющее влияние, применяют препараты, которые бло-

кируют его действие, так называемые ингибиторы МАО, которыми являются АД: ниламид, нуредаль, сиднофен, индопан и др. Наиболее эффективным ингибитором из них, получившим широкое распространение, является селеджилин (синонимы: селегилин, депренил, юмекс), который предохраняет дофамин от расщепления [7, 25].

Депренил (юмекс) в сочетании с мадопаром дает лучший терапевтический эффект, позволяет снизить дозу мадопара, тем самым уменьшить побочные явления. Прием по 1 таб. (5 мг) 2–3 раза в день. При необходимости допустим прием 8 таблеток в сутки. Депренил можно использовать в начальной стадии заболевания в качестве монотерапии.

Помимо этого, для замедления быстрого прогрессирования паркинсонизма, в последнее время рекомендуется применять в виде монотерапии и в комплексном лечении с мадопаром: депренил – 10 мг. и токоферол – 2000 МЕ 1 раз в день. (Токоферол – витамин Е - антиоксидант).

*Стимуляторы дофаминергических рецепторов:* бромкриптин (парлодел), переметил, ларготрил, перголид, лизурид, апоморфин.

Бромкриптин – дериват спорыньи. Назначают в первые 2 недели по 1/2 таб./сут. Следующие 2 недели – по 1 таб. (2,5 мг), а затем каждые 4 недели увеличивают на 2,5 мг и доводят до 20 мг в сутки.

При недостаточной эффективности лекарственной терапии, что наблюдается у большинства больных, применяют хирургическое лечение. Проводится стереотоксическое разрушение вентролатеральных ядер зрительного бугра. Улучшение продолжается 3–5 лет, затем наступает рецидив.

Эффективность всех современных антипаркинсонических средств невелика; у 25–35 % больных должного клинического эффекта не отмечается. Длительный, постоянный прием любого антипаркинсонического средства через 3–5 лет приводит к снижению эффективности лечения, а через 5–7 лет наступает полная невосприимчивость.

При лечении идиопатического (первичного) паркинсонизма – болезни Паркинсона не рекомендуется применять дофа-содержащие препараты, которые вызывают у больных тяжелейшие необратимые осложнения. Этим больным лечение надо начинать с препаратов-ингибиторов МАО - юмекс (депренил), сочетая их с холинолитиками

(циклодол, амизил, тропацин и др.) и антиоксидантами – токоферол (витамин Е).

Пациентам, впервые обратившимся к врачу с начальными проявлениями паркинсонизма и ранее не принимавшим антипаркинсонические средства, рекомендуется начинать лечение делагилом (хингамином) – противомаларийными препаратами (механизм действия неясен), что позволит больному продлить время до приема антипаркинсонических средств.

Лечение делагилом: первые 3 дня по 1 таб. (0,25 г) 3 раза в день. Последующие 5 дней по 1 таб. 2 раза в день. В дальнейшем – по 1 таб. 1 раз в день. Дополнять: витамин В 6: 2 мл – 5 %, внутримышечно № 20, сосудистые препараты, оротат калия 0,5 г 2 раза в день [26].

### **3.10. Клинико-фармакологическая характеристика противосудорожных ЛС**

Антиконвульсанты (лат. convellere – потрясать, колотить) – препараты, предупреждающие наступление эпилептических припадков, купирующие их и используемые при лечении эпилепсии и эпилептических синдромов экзогенно-органической этиологии [24].

*Механизмы действия антиконвульсантов* связывают с их способностью подавлять активность эпилептического очага (группы нейронов, которые спонтанно и периодически приходят в состояние неконтролируемого возбуждения), блокировать исходящие от него нервные импульсы и снижать чувствительность нервных структур головного мозга к импульсам из эпилептического очага.

К числу основных **противоэпилептических средств** относятся следующие.

1) Карбамазепины. Это карбамазепин, финлепсин-форте, окскарбазепин. При всех простых и сложных парциальных припадках, а также при вторично генерализованных припадках карбамазепины – препараты первого выбора, они составляют от 16 % (Япония) до 55 % (Германия) объема всех назначаемых антиконвульсантов. Установлено, кроме того, что они оказывают положительный эффект в отношении психических функций пациентов с эпилепсией. Терапевтическая концентрация в плазме – 3–12 мг/л. Терапевтическая доза у детей – до 30 мг/кг массы тела/сут, у взрослых – до 20 мг/кг массы тела/сут. [12, 14]

*Основные механизмы действия карбамазепина:*

- блокада вольтажзависимых натриевых каналов и задержка восстановления их активности;
- снижение проводимости кальциевых каналов;
- влияние на синаптическую передачу – частичное блокирование действия аспартата и глутамата;
- торможение захвата катехоламинов в высоких концентрациях;
- усиление ГАМК-ергического торможения.

*Место карбамазепина в терапии эпилепсии и эпилептических припадков [22]:*

1. лечение различных типов эпилептических пароксизмов (в первую очередь простых и сложных парциальных, а также вторично генерализованных припадков). Лечение следует начинать с небольшой дозы – 100 мг/сут, а далее наращивать ее постепенно до эффективной (по 100 мг/сут). Весьма желательно использовать контроль уровня препарата в плазме крови. Терапевтические и токсические концентрации составляют соответственно 3 и 14 мг/л. При лечении парциальных форм эпилепсии предпочтительны пролонгированные или дюрантные формы карбамазепина. Это позволяет избегать рецидивов припадков к концу интервала между приемами препарата и предупреждать дозозависимые побочные эффекты, которые возникают вскоре после приема его внутрь. С целью снизить вероятность развития НЭ рекомендуется распределять суточную дозу на 2–3 приема [22].

Рекомендуется избегать политерапии, т. е. комбинации с производными фенobarбитала и другими препаратами, вызывающими индукцию энзимов печени [10–12].

2. лечение беременных женщин (в небольшой дозировке оказывает наименьшее тератогенное действие среди всех антиконвульсантов);

3. предотвращение болевых приступов при невралгии тройничного и языкоглоточного нервов;

4. нормотимическое действие (поддерживающая терапия биполярных аффективных расстройств с целью профилактики приступов аффективного расстройства);

5. антиманиакальный эффект (лечение острых маниакальных состояний);

6. транквилизирующее действие;



устранение психических и поведенческих расстройств, сопутствующих эпилептическим припадкам;

7. антиагрессивный эффект.

2) Вальпроаты. Это ацедипрол, вигабатрин, вальпромид, тиагабин. Высокая эффективность вальпроевой кислоты и ее солей при всех типах припадков превратила их в основной антиэпилептический препарат. Доля пациентов, принимающих вальпроаты, в настоящее время колеблется от 16 % (Германия) до 57 % (Япония). Терапевтическая концентрация вальпроатов в плазме составляет от 30 до 120 мг/л. Терапевтическая доза у детей – 20–30 мг/кг массы тела/сут, у взрослых – 15–20 мг/кг массы тела/сут.

*Основные механизмы действия вальпроатов:*

1. усиление активности тормозной ГАМК-ергической системы путем воздействия на хлорные каналы;

2. блокада вольтажзависимых мембранных натриевых каналов;

3. торможение активности Т-кальциевых каналов, результатом чего является высокая активность вальпроатов (наряду с этосуксимидом) в лечении абсансов.

*Место вальпроатов в терапии эпилепсии и эпилептических припадков:*

1. идиопатическая генерализованная и парциальная эпилепсия;

2. первично генерализованные припадки (тонико-клонические, миоклонические);

3. простые и сложные парциальные припадки;

4. полиморфные припадки;

5. недифференцированные полиморфные припадки;

6. сочетание генерализованной и парциальной форм эпилепсии;

7. симптоматическая парциальная эпилепсия (преимущественно в комбинации с другими антиэпилептическими препаратами);

8. лечение женщин, кормящих грудью (содержание вальпроатов в грудном молоке не превышает 3%, тогда как у других антиконвульсантов оно составляет 40% и более от принимаемой дозы препарата).

*Эффекты вальпроатов:*

– анксиолитическое, тимолептическое, нормотимическое действие.

3) Топирамат. Благодаря своим уникальным свойствам препа-

рат получил распространение в 95 странах мира. В качестве монотерапии и в комбинации с другими антиконвульсантами топирамат используется в лечении эпилепсии у детей с 2-летнего возраста (топирамат практически не взаимодействует с другими антиконвульсантами, исключая фенитоин, поэтому хорошо переносится в режиме комбинированной терапии). Сочетание с карбамазепином, фенобарбиталом и фенитоином увеличивает скорость выведения топирамата приблизительно на 50% [6, 8].

*Механизмы противоэпилептического действия топирамата:*

- блокада вольтажзависимых натриевых каналов;
- ингибирование высокопороговых вольтажактивируемых кальциевых каналов;
- ингибирование каинатных рецепторов глутамата;
- усиление активности тормозной ГАМК-ергической системы путем воздействия на хлорные каналы, благодаря чему топирамат обладает психотропным действием (смешанным профилем психотропных эффектов).

Обладает также церебропротекторным действием, что должно способствовать замедлению темпов нарастания эпилептических изменений личности и мнестико-интеллектуального дефицита.

*Место топирамата в лечении эпилепсии, мигрени и психических расстройств:*

1. парциальные припадки (простые, сложные, вторично генерализованные);
2. генерализованные тонико-клонические припадки;
3. неуточненный тип припадков при первично диагностированной эпилепсии;
4. миоклонические припадки;
5. эпилепсия у пациентов с заболеваниями печени (в дозе до 200 мг/сут препарат практически не метаболизируется в печени);
6. лечение эпилепсии у женщин, применяющих контрацептивы;
7. лечение эпилепсии у женщин, предрасположенных к мастопатии, поликистозу яичников и тучности;
8. эпилепсия с синдромом Леннокса-Гасто;
9. профилактика приступов мигрени.

*Эффекты топирамата:* нормотимическое действие, предупреждая развитие как маниакальных, так и депрессивных фаз, выгодно отличается от других нормотимиков. Детям старше 2 лет в первую неделю лечения назначают по 0,5–1 мг/кг массы тела на ночь, после чего дозу каждые 1–2 недели увеличивают на 0,5–1 мг/кг в сутки. В большинстве случаев эффективные дозы у детей составляют 3–6 мг/кг в сутки. Принимают препарат 2 раза в сутки. Средняя терапевтическая доза препарата у взрослых составляет 200–400 мг/сут, лечение начинают с 50–100 мг/сут [1].

4) Ламотриджин. В настоящее время используется как препарат первого выбора в моно- и политерапии эпилепсии. Ламотриджин обладает уникальными фармакодинамическими свойствами:

- подавляет эпилептические разряды в нейроне, запирая зависимые от электрического напряжения натриевые каналы, что имеет значение в лечении фокальных эпилепсий;

- блокирует высокопороговые, зависимые от напряжения натриевые каналы, что обуславливает его эффективность при лечении первично генерализованных эпилепсий;

- блокирует пресинаптическую мембрану окончаний возбуждающих аксонов, что приводит к ограничению патологического выброса возбуждающих аминокислот – глутамата и аспартата, принимающих участие в эпилептогенезе;

- постоянный прием ламотриджина увеличивает на 25% количество тормозного нейротрансмиттера ГАМК – одного из основных факторов подавления эпилептогенеза в мозге;

- ламотриджин действует только на те нейроны, которые проявляют эпилептическую активность, и не оказывает действия на другие нейроны.

Минимум побочных эффектов при терапии ламотриджином;

- ламотриджин, помимо противосудорожной активности, обнаруживает нейропротекторные и тимолептические свойства.

Терапевтическая концентрация ламотриджина в плазме крови составляет 1–3 мг/л, уровень препарата в плазме имеет линейную зависимость от дозы, что позволяет подбирать ее без необходимости контроля содержания в плазме.

*Место ламотриджина в терапии эпилепсии и аффективных расстройств:*

1. простые и сложные парциальные припадки;
2. первично и вторично генерализованные тонико-клонические припадки;
3. абсансы;
4. атонические припадки;
5. синдром Леннокса-Гасто;
6. меланхолическая депрессия (ламотриджин относится к антидепрессантам с активирующим действием);
7. биполярное аффективное расстройство, при котором ламотриджин используется в качестве нормотимика;
8. профилактика аффективных, в первую очередь депрессивных фаз.

Детям в возрасте от 2 до 12 лет препарат назначают начиная с 0,2 мг/кг 1 раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем – по 0,5 мг/кг 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем подбирают эффективную терапевтическую дозу. Средняя поддерживающая доза – 1–5 мг/кг/сут в 1–2 приема. Детям старше 12 лет и взрослым монотерапию начинают с дозы 0,025 г (25 мг) 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем дозу увеличивают до 0,05 г (50 мг) 1 раз в сутки в течение следующих 2 недель, потом постепенно повышают дозу на 0,05–0,1 г (50–100 мг) каждые 1–2 недели до получения терапевтического эффекта. Средняя поддерживающая доза – 0,2 г (200 мг) в сутки в 2 приема (в некоторых случаях она составляет до 0,5 г, или 500 мг/сут). Сочетание ламотриджина и вальпроатов часто позволяет достичь максимального эффекта терапии [7].

5) Фенитоин. Один из наиболее распространенных, эффективных и недорогих антиконвульсантов.

*Механизм действия* связывают с влиянием на вольтажзависимые натриевые каналы, а также с торможением кальциевых каналов. Терапевтическая концентрация в плазме – 5–20 мг/л. Терапевтическая доза у детей – 7 мг/кг массы тела/сут, у взрослых – 5 мг/кг массы тела/сут.

*Место фенитоина в терапии эпилепсии:*

1. простые парциальные припадки;
2. психомоторные припадки;
3. генерализованные тонико-клонические припадки.

б) Клоназепам. Механизм противосудорожного действия объясняют воздействием на бензодиазепиновые рецепторы (ЗН-диазепам-рецепторы), расположенные в ГАМК-ергической нейротрансмиттерной системе, представленной в разных структурах головного мозга, благодаря чему бензодиазепины стимулируют физиологические механизмы подавления активности большинства нейронов. Терапевтическая концентрация клоназепама в плазме – 0,025–0,075 мг/л. Терапевтическая доза при пероральном приеме – 0,015 мг/кг массы тела/сут.

*Место клоназепама в терапии эпилепсии и аффективных расстройств:*

- все формы эпилептического статуса (в/в и ректально);
- простые и психомоторные парциальные припадки;
- генерализованная эпилепсия с миоклонико-астатическими припадками;
- миоклонические припадки;
- атонические припадки;
- абсансы, типичные и атипичные;
- дисфории, а также психопато- и неврозоподобные состояния (взрывчатость, раздражительность);
- вегетативно-висцеральные припадки (препарат выбора);
- тревожно-фобические состояния, включая панические атаки;
- анксиолитический, миорелаксирующий и снотворный эффекты.

7) Этосуксимид. Механизм действия связывают с влиянием на вольтажзависимые кальциевые каналы (Т-каналы) и торможение возбуждающих трансмисмиттеров в таламусе. Терапевтическая концентрация в плазме – 40–100 мг/л. Терапевтическая доза у взрослых – 20 мг/кг массы тела/сут, поддерживающая доза – 1–1, 5–2 г/сут (в 2–4 приема). Детям до 6 лет назначают по 15–20 мг/кг/сут, но не более 0,25 г/сут, детям старше 6 лет – начиная с 0,25 мг/сут, поддерживающая доза – 15–30 мг/кг/сут. Полный эффект обычно достигается через 4–8 недель.

*Место препарата в лечении эпилепсии:*

1. простые абсансы;
2. миоклонико-астатические, миоклонические припадки;
3. эпилептическая энцефалопатия.

8) Фенобарбитал. *Механизм действия* связывают с влиянием на вольтажзависимые натриевые каналы и рецепторы ГАМК. Терапевтическая концентрация в плазме – 5–20 мг/л. Терапевтическая доза у детей – 7 мг/кг массы тела/сут, у взрослых – 5 мг/кг массы тела/сут.

*Место препарата в терапии эпилепсии:*

1. фокальные и вторично генерализованные тонико-клонические припадки;
2. лечение эпилептического статуса (в/в введение).

9) Леветирацетам. Относится к высокоселективным антиконвульсантам.

*Механизмы противосудорожного действия препарата:*

– регуляция выделения нейротрансмиттера из синаптических пузырьков посредством взаимодействия с активным гликопротеином синаптических везикул;

– усиление ГАМК-ергического и глицинергического торможения блокированием эффекта цинка и карболинов, восстановление притока хлоридов через ГАМК- и глициновые рецепторы и стабилизация мембраны нейронов;

– блокирование эпилептических разрядов, вызванных бичукуллином;

– торможение высоковольтных кальциевых каналов;

– подавление пароксизмальных деполяризационных сдвигов и эпилептических спайковых разрядов нейронов гиппокампа;

– блокирование киндлинговой эпилептогенной экспрессии генов; нейропротекция в отношении эксайтотоксического действия активации NMDA-рецепторов.

Терапевтическая доза у детей – 10–30 мг/кг массы тела/сут, у взрослых – 10–40 мг/кг массы тела/сут.

*Место препарата в терапии эпилепсии, аффективных и иных расстройств:*

1. лечение эпилептических припадков (простых и сложных парциальных припадков, вторично генерализованных тонико-клонических припадков);

2. предотвращение болевых приступов при невралгии тройничного нерва;
3. нормотимическое действие (поддерживающая терапия биполярно-аффективных расстройств);
4. терапия острых маниакальных состояний;
5. транквилизирующее действие;
6. терапия патологической агрессивности;
7. поведенческие расстройства, сопутствующие эпилептическим припадкам.

#### 10) Прегабалин

*Механизм противосудорожного действия :*

- повышение уровня ГАМК в головном мозге посредством активации ГАМК бета-рецепторов (прегабалин свободно проникает через гематоэнцефалический барьер);
- действие на вольтажзависимые кальциевые каналы и уменьшение притока кальция в пресинаптические окончания сверхвозбужденных нейронов;
- уменьшение выброса возбуждающих нейромедиаторов;
- модулирование активности сверхвозбудимых нейронов, составляющих основу эпилептического очага.

*Место прегабалина в терапии эпилепсии и других патологий:*

1. парциальные эпилептические припадки в составе комбинированной терапии у взрослых;
2. нейропатические боли (диабетические периферические нейропатии, постгерпетические невралгии);
3. генерализованное тревожное расстройство и социальные фобии у взрослых.

#### 11) Лакосамид

*Механизмы противосудорожного действия* препарата не установлены, однако известно, что препарат способствует затуханию активности эпилептического очага. Лакосамид применяют в качестве дополнительной терапии при лечении парциальных и вторично генерализованных припадков у пациентов с фокальной эпилепсией в возрасте 16 лет и старше. Терапевтическая доза: начиная с 50 мг 2 раза в день, затем постепенно увеличивается на 100 мг. Максимальная доза – 400 мг/сут.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

### I. Производные фенотиазина - типичные нейролептики [17]

Таблица 1

#### Характеристика типичных нейролептиков

Название	Аналоги	Форма выпуска	Особенности
Аминазин	Хлорпромазин	Драже, таблетки, ампулы	Успокаивает Устраняет рвоту Снижает температуру Снимает мышечный тонус и двигательное возбуждение Обладает слабым противовоспалительным и антигистаминным эффектом
Трифтазин	Стелазин, Трифлуоперазин	Таблетки, ампулы	Наряду с антипсихотическим действием оказывает энергизирующий эффект Устраняет рвоту Используется при лечении болезней, характеризующихся бредом и галлюцинациями
Фторфеназин	Лиорodin, Флуфеназин, Модитен	Ампулы, масляного раствора	Обладает сильным антипсихотическим и активирующим действием В высокой дозировке оказывает успокоительный эффект Характеризуется продолжительным действием
Этаперазин	Перфеназин	Таблетки	Понижает мышечный тонус Устраняет рвоту Снимают психическое возбуждение
Левомепромазин	Тизерцин	Таблетки, ампулы	Снимает болевые ощущения Быстро успокаивает и устраняет психический аффект
Алимемазин	Терален	Таблетки, ампулы, капли	Обладает антигистаминным действием Успокаивает Отличается умеренным антипсихотическим влиянием



Метеразин	Стеметил, Малеат, Прохлорпера- зин, Хлорперазин	Таблетки	Применяется в лечении шизофрении и заболеваний с преобладанием апатии, вялости, явлений астении
Тиопропера- зин	Мажептил	Таблетки, ампулы	Устраняет рвоту Снимает психическое возбуждение Обладает стимулирующим действием
Тиоридазин	Меллерил, Сонапакс	Драже	Оказывает мягкий антипсихотический эффект Отличается умеренным стимулирующим действием Поднимает настроение Устраняет депрессию

Таблица 2

**Производные дифенилбутилпиперидина и бутирофенона [17]**

Название	Аналоги	Форма выпуска	Особенности
Галоперидол	Галофен	Таблетки, ампулы, флаконы	Оказывает явный седативный и антипсихотический эффект Устраняет рвоту
Дроперидол		Ампулы	Характеризуется мгновенным и выраженным действием Применяется при временных болезненных психических расстройствах Основное направление – купирование болевого синдрома (анестезия)
Трифлупери- дол	Триседил	Таблетки, флаконы, ампулы	Обладает выраженным нейролептическим эффектом Применяется для снятия психического возбуждения
Флуспирилен		Ампулы	Близок по действию к Галоперидолу, но обладает длительным эффектом (в течение семи дней)

Таблица 3

**Характеристика производных тиоксантена [17]**

Название	Аналоги	Форма выпуска	Особенности
Хлорпротиксен	Труксал	Таблетки, драже	Снимает психическое возбуждение Успокаивает Устраняет рвоту Оказывает антидепрессивный эффект Снижает тревогу, чувство страха и агрессию

Таблица 4

**Характеристика производных индола [17]**

Название	Аналоги	Форма выпуска	Особенности
Карбидин		Таблетки, ампулы	Оказывает антидепрессивный и нейролептический эффект

Таблица 5

**Характеристика нейролептиков различных химических групп [17]**

Название	Аналоги	Форма выпуска	Особенности
Клозапин	Азалептин, Лепонекс	Таблетки, ампулы	Обладает внушительным антипсихотическим действием Оказывает успокоительный и снотворный эффект
Сульпирид	Эглонил, Догматил	Капсулы, ампулы, флаконы	Отличается противорвотным действием Уменьшает возбуждение Поднимает настроение Характеризуется стимулирующим эффектом
Тиаприд	Допарид, Делпрал, Тридал	Таблетки, ампулы	Близок к Сульпириду. Используется в лечении наркомании и алкоголизма, а также при временных расстройствах поведения

Таблица 6

**Клинические разновидности нейролептиков [17]**

Группа	Препараты	Действие
Седативные	Левомепромазин, Промазин, Хлорпромазин, Алимемазин, Хлорпротиксен, Перициазин и пр.	Оказывают затормаживающий эффект, независимо от дозы
Инцизивные	Галоперидол, Пипотиазин, Зуклопентиксол, Трифлуоперазин, Тиопроперазин, Флуфеназин и пр.	В малых дозировках обладают активирующим действием, при увеличении дозы борются с маниакальными и психотическими (галлюцинации, бред) признаками
Дезингибирующие	Карбидин, Сульпирид и др.	Оказывают растормаживающее и активирующее действие
Атипичные	Оланзапин, Клозапин, Рisperидон, Амисульприд, Кветиапин, Зипрасидон и др.	Характеризуются выраженным антипсихотическим действием, способны вызывать зависимые от дозы нарушения двигательной активности, устраняют патологии внешнего восприятия при шизофрении

Таблица 7

**Нежелательные эффекты нейролептиков [17]**

Побочные эффекты	% от общей численности пациентов, принимающих нейролептики
Расстройства двигательной активности, изменение тонуса мышц, подергивания и обездвиживания	50–75 %
Острые нарушения двигательной активности в первые дни лечения	40–50 %
Развитие паркинсонизма	30–40 %
Тревожность, неусидчивость, суицидальные наклонности	50 %

Злокачественный нейролептический синдром, сопровождающийся повышением температуры, нарушением пульса и дыхания, спутанностью сознания, нестабильностью артериального давления, комой. Возможен летальный исход в 15-30% случаев	1–3 %
Поздние двигательные нарушения, подергивания (тремор)	10–20 %

## II. Классификация транквилизаторов по химической структуре

Таблица 8

### Производные дифенилметана [9]

Название	Форма выпуска	Особенности
Амизил	Таблетки	Успокаивает Снимает спазм Обладает обезболивающим и противоаллергическим эффектом Устраняет судороги

Таблица 9

### Производные бензодиазепина [9]

Название	Аналоги	Форма выпуска	Особенности
Диазепам	Седуксен, Сибазон, Реланиум	Таблетки, ампулы	Типичный транквилизатор, обладающий всеми свойствами этого класса
Хлорзепид	Элениум, Хлордiazе- поксид	Таблетки, драже, ампулы	Типичный транквилизатор
Клобазам	Фризиум	Таблетки	Обладает выраженным противосудорожным и транквилизирующим эффектом
Лоразепам	Ативан, Тавор	Таблетки	Снимает напряжение Уменьшает тревожность и чувство страха
Нозепам	Оксазепам, Тазепам	Таблетки	Типичный транквилизатор

Феназепам		Таблетки, ампулы	Оказывает выраженное транквилизирующее и противотревожное действие Сходный с нейролептиками по седативной активности Обладает противосудорожным, снотворным и расслабляющим мышцы действием
Медазепам	Нобриум, Мезапам, Рудотель	Таблетки	Успокаивает Устраняет судороги Снимает мышечное возбуждение
Алпразолам	Ксанакс, Неурол, Золомакс, Хеликс	Таблетки	Характеризуется активирующей активностью Применяется при депрессивном синдроме и беспокойстве
Темазепам	Сигнопам	Таблетки	Способствует засыпанию. Расслабляет мышцы. Обладает обезболивающим эффектом
Гидазепам		Таблетки	Характеризуется всеми анксиолитическими свойствами Применяется в дневное время суток
Бромазепам		Таблетки	Снимает напряжение Устраняет чувство тревоги и возбуждения

Таблица 10

### Характеристика карбаматов пропандиола [1]

Название	Аналоги	Форма выпуска	Особенности
Мепробамат	Андаксин, Мепротан	Таблетки	Типичный транквилизатор

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

### Госпитальная шкала тревоги и депрессии Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Выберите ответ, который в наибольшей степени соответствует Вашему самочувствию на прошлой неделе.  
Не раздумывайте долго над ответом, ваша первая реакция будет лучшей.

Д	Т		Д	Т	
		<b>Я напряжен, мне не по себе:</b>			<b>Мне кажется, что все делаю очень медленно:</b>
	3	Большую часть времени	3		Почти все время
	2	Много времени	2		Очень часто
	1	Время от времени	1		Иногда
	0	Совсем нет	0		Совсем нет
		<b>То, что приносило удовольствие, и сейчас вызывает такое же чувство:</b>			<b>Я испытываю внутреннее напряжение:</b>
0		Определенно это так	0		Совсем нет
1		Наверное, это так	1		Иногда
2		Лишь в очень малой степени это так	2		Часто
3		Это совсем не так	3		Очень часто
		<b>Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться:</b>			<b>Я не слежу за своей внешностью</b>
	3	Определенно так и страх очень сильный	3		Определенно это так
	2	Это так, но страх не очень сильный	2		Я не уделяю столько времени, сколько нужно
	1	Иногда, но это меня не беспокоит	1		Возможно, стал меньше уделять времени
	0	Совсем нет	0		Я слежу за собой так же, как и раньше
		<b>Я способен рассмеяться и видеть смешное:</b>			<b>Я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться:</b>
0		Определенно это так	3		Определенно это так
1		Наверное, это так	2		Наверное, это так
2		Лишь в очень малой степени это так	1		Лишь в некоторой степени это так
3		Совсем нет	0		Совсем нет
		<b>Беспокойные мысли крутятся в голове:</b>			<b>Я считаю, что мои дела принесут удовлетворение:</b>
	3	Постоянно	0		Точно так же, как и обычно
	2	Большую часть времени	1		Но не в такой степени, как раньше
	1	Время от времени и не так часто	2		Определенно меньше, чем обычно
	0	Только иногда	3		Совсем так не считаю
		<b>Я испытываю бодрость:</b>			<b>У меня бывает внезапное чувство паники:</b>
3		Совсем не испытываю	3		Очень часто
2		Очень редко	2		Довольно часто
1		Иногда	1		Не так уж часто
0		Большую часть времени	0		Совсем нет
		<b>Я легко могу сесть и расслабиться:</b>			<b>Я получаю удовольствие от хорошей книги, радиопередачи или ТВ:</b>
	0	Определенно это так	0		Часто
	1	Наверное, это так	1		Иногда
	2	Не часто	2		Редко
	3	Совсем нет	3		Очень редко

Депрессия (Д) \_\_

Тревога (Т) \_\_

0-7 = Норма

8-10 = Пограничный случай

11-21 = Аномалия

Рисунок 1. Шкала госпитальной тревоги и депрессии (HADS) [13]

## Шкала градации степени тяжести усталости (Fatigue severity scale)

В течение последней недели у меня наблюдается:	Полностью не согласен			Ни согласен, ни не согласен			Полностью согласен
1. Моя мотивация ниже, когда я усталый	1	2	3	4	5	6	7
2. Физические упражнения вызывают усталость	1	2	3	4	5	6	7
3. Я легко устаю	1	2	3	4	5	6	7
4. Усталость мешает моему физическому функционированию	1	2	3	4	5	6	7
5. Усталость причина моих частых проблем	1	2	3	4	5	6	7
6. Усталость не дает мне функционировать в течение продолжительного времени (физически)	1	2	3	4	5	6	7
7. Усталость мешает выполнять определенные обязанности и виды деятельности	1	2	3	4	5	6	7
8. Усталость одна из трех моих основных причин которые делают меня недееспособным	1	2	3	4	5	6	7
9. Усталость мешает моей работе, семейной или социальной/общественной жизни	1	2	3	4	5	6	7

Рисунок 2. Шкала градации тяжести усталости [26, 28]

*Результаты опросника подсчитываются суммированием баллов, при этом в пп. 4 и 10 баллы начисляются в обратном порядке – от 5 до 1. Значения по опроснику могут колебаться от 10 до 50 баллов. Чем выше балл, тем выше степень усталости. При показателе 22 балла и выше можно говорить о наличии у пациента синдрома патологической усталости*

### Шкала воспринимаемого стресса (Perceived Stress Scale, PSS)

Обведите, пожалуйста, **один** подходящий вариант ответа.

**B1.** Как часто за последний месяц вы испытывали беспокойство из-за непредвиденных событий?

1 — Никогда. 2 — Почти никогда. 3 — Иногда. 4 — Довольно часто. 5 — Часто.

**B2.** Как часто за последний месяц Вам казалось сложным контролировать важные события Вашей жизни?

1 — Никогда. 2 — Почти никогда. 3 — Иногда. 4 — Довольно часто. 5 — Часто.

**B3.** Как часто за последний месяц Вы испытывали нервное напряжение или стресс?

1 — Никогда. 2 — Почти никогда. 3 — Иногда. 4 — Довольно часто. 5 — Часто.

**B4.** Как часто за последний месяц Вы чувствовали уверенность в том, что справитесь с решением ваших личных проблем?

1 — Никогда. 2 — Почти никогда. 3 — Иногда. 4 — Довольно часто. 5 — Часто.

**B5.** Как часто за последний месяц Вы чувствовали, что все идет так, как Вы этого хотели?

1 — Никогда. 2 — Почти никогда. 3 — Иногда. 4 — Довольно часто. 5 — Часто.

**B6.** Как часто за последний месяц Вы думали, что не можете справиться с тем, что вам нужно сделать?

1 — Никогда. 2 — Почти никогда. 3 — Иногда. 4 — Довольно часто. 5 — Часто.

**B7.** Как часто за последний месяц Вы были в состоянии справиться с Вашей раздражительностью?

1 — Никогда. 2 — Почти никогда. 3 — Иногда. 4 — Довольно часто. 5 — Часто.

**B8.** Как часто за последний месяц Вы чувствовали, что владеете ситуацией?

1 — Никогда. 2 — Почти никогда. 3 — Иногда. 4 — Довольно часто. 5 — Часто.

**B9.** Как часто за последний месяц Вы чувствовали раздражение из-за того, что происходящие события выходили из-под вашего контроля?

1 — Никогда. 2 — Почти никогда. 3 — Иногда. 4 — Довольно часто. 5 — Часто.

**B10.** Как часто за последний месяц вам казалось, что накопившиеся трудности достигли такого предела, что Вы не могли их контролировать?

1 — Никогда. 2 — Почти никогда. 3 — Иногда. 4 — Довольно часто. 5 — Часто.

### Рисунок 3. Шкала воспринимаемого стресса [27]

*Пункты субшкалы «Перенапряжение»: 1, 2, 3, 6, 9, 10. Каждый пункт оценивается от 1 до 5 баллов. Баллы суммируются. Пункты субшкалы «Противодействие стрессу»: 4, 5, 7, 8. Каждый пункт оценивается от 1 до 5 баллов. Затем баллы инвертируются (1=5; 2=4; 3=3; 4=2; 5=1) и суммируются. Пункты Шкалы воспринимаемого стресса 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10. Суммируются баллы по обоим субшкалам.*



## АНКЕТА ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА СНА [15]

---

В последующих пунктах обведите букву, соответствующую Вашему сну.

1. Время засыпания
  - а) мгновенно
  - б) недолго
  - в) средне
  - г) долго
  - д) очень долго
  
2. Продолжительность сна
  - а) очень долгий
  - б) долгий
  - в) средний
  - г) короткий
  - д) очень короткий
  
3. Ночные пробуждения
  - а) нет
  - б) редко
  - в) не часто
  - г) часто
  - д) очень часто
  
4. Сновидения
  - а) нет
  - б) временами
  - в) умеренно
  - г) множественные и тревожные
  
5. Качество сна
  - а) отлично
  - б) хорошо
  - в) средне
  - г) плохо
  - д) очень плохо

6. Качество пробуждения

- а) отлично
- б) хорошо
- в) средне
- г) плохо
- д) очень плохо

*0–12 – «очень плохо» на 1 вопрос, «плохо» на 2 вопроса – нарушения сна выражены*

*12–22 – нарушения сна умеренны*

*>22 – здоровый сон*

## ПРИМЕРНЫЕ ТЕСТЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

---

1. а) Отметить нейролептики – производные фенотиазина:

1. Амизил
2. Аминазин
3. Мепротан
4. Галоперидол
5. Трифтазин
6. Хлордиазепоксид

б) Отличие транквилизаторов от нейролептиков.

2. а) Указать алкалоид раувольфии:

1. Сульпирид
2. Диазепам
3. Мепротан
4. Резерпин
5. Трифтазин
6. Аминазин

б) Клиника хронического отравления бромидами.

3. а) Указать антифобические средства:

1. Аминазин
2. Мебикар
3. Галоперидол
4. Трифтазин
5. Хлордиазепоксид
6. Диазепам

б) Показания для применения бромидов.

4. а) Отметить вещества, оказывающие антипсихотическое действие

1. Аминазин
2. Мепротан
3. Трифтазин
4. Галоперидол
5. Буспирон
6. Триоксазин

б) Перечислить показания к применению аминазина.

5. а) Указать фармакологические эффекты резерпина:

1. Седативный
2. Снижение АД
3. Повышение АД
4. Антипсихотический
5. Снижение тонуса симпатической нервной системы
6. Повышение активности симпатической нервной системы
7. Усиление действия морфина
8. Ослабление действия морфина

б) Побочные эффекты нейролептиков.

6. а) Нейролептик, истощающий запасы катехоламинов:

1. Аминазин
2. Галоперидол
3. Хлорпротиксен
4. Этаперазин
5. Резерпин
6. Дроперидол

б) Указать побочные эффекты транквилизаторов.

7. а) При какой рвоте применяют аминазин:

1. Вестибулярная
2. Рефлекторная
3. Токсическая

б) Побочные эффекты буспирона.

8. а) Указать транквилизаторы, не вызывающие миорелаксацию:

1. Амизил
2. Мепротан
3. Диазепам
4. Триоксазин
5. Хлордиазепоксид
6. Мезапам

б) Указать показания к применению резерпина.

9. а) Указать традиционные седативные средства:

1. Диазепам
2. Натрия бромид
3. Оксазепам
4. Пустырник
5. Валериана
6. Аминазин

б) Перечислить фармакологические эффекты транквилизаторов.

10. а) Указать механизм действия буспирона:

1. Стимуляция бензодиазепиновых рецепторов
2. Блокада постсинаптических серотониновых рецепторов
3. Стимуляция пресинаптических серотониновых ауторецепторов
4. Стимуляция ГАМКА-рецепторов
5. Блокада холинорецепторов

б) Указать показания к применению транквилизаторов

11. а) Указать «атипичные» антипсихотические средства:

1. Галоперидол
2. Аминазин
3. Клозапин
4. Сульпирид
5. Диазепам

б) Механизм действия бромидов.

12. а) Указать «типичные» нейролептики:

1. Галоперидол
2. Аминазин
3. Клозапин
4. Элениум
5. Трифтазин

б) Указать механизм противорвотного действия аминазина и характер устраняемой рвоты.

13. а) Указать препараты, используемые для потенцирования наркоза:

1. Аминазин
2. Клозапин
3. Буспирон
4. Седуксен
5. Натрия бромид

б). Лечение бромизма.

14. а) Указать производные бутирофенона:

1. Галоперидол
2. Трифтазин
3. Дроперидол
4. Сульпирид
5. Хлорпротиксен

б) Определение нейролептанальгезии.

15. а) Указать анксиолитики - производные бензодиазепина:

1. Элениум
2. Диазепам
3. Нозепам
4. Амизил
5. Буспирон

б) Показания к применению нейролептиков.

16. а) Указать бензодиазепиновые анксиолитики длительного действия:

1. Диазепам
2. Лоразепам
3. Мидазолам
4. Феназепам
5. Хлордiazепоксид

б) Механизм развития паркинсонизма и поздней дискинезии под действием антипсихотических средств.

17. а) Указать анксиолитик – агонист серотониновых рецепторов:

1. Алпразолам
2. Нозепам
3. Буспирон
4. Амизил
5. Триоксазин

б) Фармакологические эффекты бензодиазепиновых анксиолитиков.

18. а) Указать анксиолитик – производное дифенилметана:

1. Триоксазин
2. Оксидин
3. Сульпирид
4. Диазепам
5. Амизил

б) Механизм действия бензодиазепинов.

19. а) Указать специфический антагонист бензодиазепинов:

1. Налоксон
2. Бемегрид
3. Атропин
4. Флумазенил

б) Отличие «типичных» от «атипичных» нейролептиков.

20. а) Указать «дневные» анксиолитики:

1. Мидазолам
2. Мезапам
3. Мебикар
4. Элениум
5. Триоксазин

б) Механизм действия амизила.

21. а) Какие эффекты характерны для нейролептиков:

1. Антипсихотический
2. Анксиолитический
3. Потенцирующий
4. Противорвотный
5. Психостимулирующий

б) Механизм антипсихотического действия нейролептиков.

22. Эффекты антипсихотических средств – производных фенотиазина и бутирофенона:

1. Ослабление или устранение продуктивной симптоматики психозов
2. Седативный
3. Увеличение двигательной активности
4. Уменьшение двигательной активности
5. Противорвотный
6. Гипотермическое действие

23. Основной эффект антипсихотических средств обусловлен:

1. Стимуляцией адренергических процессов в ЦНС
2. Угнетением адренергических процессов в ЦНС
3. Стимуляцией дофаминергических процессов в ЦНС
4. Угнетением дофаминергических процессов в ЦНС

24. Эффекты аминазина:

1. Антидепрессивный
2. Антипсихотический
3. Психостимулирующий
4. Гипотермический
5. Гипотензивный
6. Противорвотный

25. Антипсихотические средства применяют:

1. Для лечения психозов
2. Для лечения паркинсонизма
3. Для купирования психомоторного возбуждения
4. При рвоте центрального происхождения
5. Для нейролептанальгезии
6. Для лечения неврозов



26. Антипсихотические средства, редко вызывающие экстрапирамидные расстройства:

1. Фторфеназин
2. Сульпирид
3. Хлорпротиксен
4. Аминазин
5. Клозапин
6. Галоперидол

27. Для нейролептанальгезии применяют:

1. Хлорпротиксен
2. Фторфеназин
3. Сульпирид
4. Дроперидол
5. Аминазин
6. Диазепам

28. Эффекты анксиолитиков – производных бензодиазепина:

1. Устранение чувства эмоционального напряжения, беспокойства, тревоги, страха
2. Седативный
3. Снотворный
4. Снижение тонуса скелетных мышц
5. Потенцирующий
6. Психостимулирующий

29. Основные эффекты производных бензодиазепина обусловлены:

1. Взаимодействием с адренорецепторами головного мозга
2. Взаимодействием с холинорецепторами
3. Взаимодействием с бензодиазепиновыми рецепторами и усилением ГАМК-ергических процессов в ЦНС

30. Диазепам:

1. Угнетает ГАМК-ергические процессы в ЦНС
2. Усиливает ГАМК-ергические процессы в ЦНС

3. Обладает анксиолитическим эффектом
4. Миорелаксант центрального действия
5. Блокирует передачу импульсов в нервно-мышечных синапсах
6. Не вызывает лекарственную зависимость

### ***Правильные ответы***

1. а) 2, 5

б) Не вызывают нейролепсии, общего угнетения эмоций, избирательно устраняют чувство тревоги, страха, беспокойства, снимают экстрапирамидные расстройства.

2. а) 4

б) Апатия, сонливость, нарушение памяти, сыпь, ринит, стоматит, цистит, зловонная отрыжка.

3. а) 2, 5, 6

б) Неврозы, повышенная раздражительность, бессонница, редко при эпилепсии.

4. а) 1, 3, 4

б) Психозы, потенцирование наркоза, токсическая рвота, искусственная гипотермия.

5. а) 1, 2, 4, 5, 8

б) Экстрапирамидные расстройства, нейролептический синдром, аллергические реакции, желтуха, лейкопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, ортостатический коллапс.

6. а) 5

б) Нарушают внимание, замедляют скорость реакции, вызывают миорелаксацию, импотенцию, лекарственную зависимость.

7. а) 3

б) Нервозность, головокружение, головная боль, парестезии, тошнота, диарея.

8. а) 4, 6

б) Гипертоническая болезнь, хронические формы шизофрении.

9. а) 2, 4, 5

б) Анксиолитическое, седативное, снотворное, противосудорожное, потенцирующее, миорелаксирующее.

10. а) 3

б) Фобии, тревога, неврозы, психопатии, абстинентный синдром, ИБС, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь, бронхиальная астма.

11. а) 3, 4

б) Усиливают и концентрируют тормозные процессы в коре головного мозга.

12. а) 1, 2, 5

б) Блокирует дофаминовые рецепторы триггерной зоны рвотного центра, устраняет токсическую рвоту.

13. а) 1, 4

б) Назначение больших количеств натрия хлорида, обильного питья и мочегонных средств.

14. а) 1, 3

б) Вид общего обезболивания с помощью нейролептика дроперидола и анальгетика фентанила. Сознание сохраняется.

15. а) 1, 2, 3

б) Психозы, лечение лекарственной зависимости, вызванной наркотическими анальгетиками и этиловым спиртом, токсическая рвота, стойкая икота, потенцирование наркозных, снотворных, анальгетиков.

16. а) 1, 4, 5

б) Блокада дофаминовых рецепторов экстрапирамидной системы.

17. а) 3

б) Анксиолитический, седативный, снотворный, миорелаксирующий, противосудорожный, амнестический.

18. а) 5

б) Являются агонистами бензодиазепиновых рецепторов, тесно связанных с ГАМКА-рецепторами. Взаимодействие бензодиазепинов с одноименными рецепторами проявляется в виде ГАМК-миметического эффекта.

19. а) 4

б) «Атипичные» нейролептики редко вызывают экстрапирамидные нарушения.

20. а) 2, 3, 5

б) Является центральным холиноблокатором.

21. а) 1, 3, 4

б) Блокада постсинаптических дофаминовых D2 -рецепторов мезолимбической системы.

22. 1, 2, 4, 5, 6

23. 3

24. 2, 4, 5, 6

25. 1, 3, 4, 5

26. 2, 5

27. 4

28. 1, 2, 3, 4, 5

29. 3

30. 2, 3, 4

## СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

---

### Задача 1.

Больной 12 лет предъявляет жалобы на бессонницу, вялость, заторможенность, боли в эпигастрии, тошноту, рвоту. При обследовании выявлена язва желудка с повышенной кислотностью. Какой препарат можно рекомендовать этому больному в качестве антипсихотического и почему?

- А) аминазин
- Б) этапипразин
- В) эглонил
- Г) тизерцин
- Д) галоперидол

\* Эглонил, так как он уменьшает кислотность желудочного сока и оказывает седативное действие.

### Задача 2.

Больной 8 лет. Диагноз: Аскаридоз. Энтеробиоз. Сопут. д-з : Невроз. Какой препарат лучше назначить этому больному? Обоснуйте фармакотерапию.

- А) этапипразин
- Б) апаурин
- В) феназепам
- Г) тазепам

\* Апаурин, так как это нейролептик с преимущественным седативным действием. Этапипразин относится к нейролептикам и основное показание к его применению – острые психозы, шизофрения, белая горячка. Феназепам – наиболее мощный психотропный препарат бензодиазепинового ряда, подавляет агрессивность, угнетает ориентировочные реакции, тормозит спинальные полусинаптические рефлексии, оказывает противосудорожное действие. Тазепам применяется при страхах.

### Задача 3.

Больной 13 лет. После длительного пребывания на пляже развился тепловой удар (тошнота, рвота, головная боль, температура тела повысилась до  $39^{\circ}\text{C}$ . Какой препарат можно рекомендовать этому больному

- А) церукал
- Б) аспирин
- В) аминазин
- Г) парацетамол

\* Аминазин – нейролептик, снижает температуру при увеличении теплопродукции в связи с гипертермией, при снижении теплоотдачи в связи с перегревом, эктодермальной дисплазией. Церукал – противорвотное средство. Аспирин и парацетамол – НПВС, снижают температуру только при повышении содержания простагландинов.

## РЕЦЕПТУРНЫЕ ЗАДАНИЯ (выписать рецепт) [26]

---

1. Слабый нейролептик с антидепрессивным эффектом.
2. Фторсодержащий мощный антипсихотик.
3. Нейролептик с  $\alpha$ -адренолитическим действием.
4. Нейролептик, входящий в состав литической смеси.
5. Производное бутирофенона для нейролептанальгезии.
6. Нейролептик, истощающий запасы катехоламинов.
7. Нейролептик – производное индола.
8. Препарат, содержащий сумму алкалоидов раувольфии.
9. Средство при остром психозе.
10. Пиперазиновое производное фенотиазина при токсической рвоте.
11. «Атипичное» антипсихотическое средство.
12. Антифобическое средство – производное бензодиазепина.
13. Анксиолитик при неврозе.
14. Транквилизатор в вену для премедикации.
15. Препарат при фобиях.
16. Анксиолитик – агонист серотониновых рецепторов.
17. Транквилизатор лёгкого действия («дневной»).
18. Седативное средство в растворе внутрь.
19. Микстура Павлова
20. Настойка с седативным действием.

### *Ответы на рецептурные задания*

1. Хлорпротиксен.
2. Фторфеназин.
3. Аминазин.
4. Аминазин.
5. Дроперидол.
6. Резерпин.
7. Резерпин, карбидин.
8. Раунатин.
9. Галоперидол, аминазин.
10. Этаперазин, трифтазин.

11. Клозапин, сульпирид.
12. Диазепам, мезапам, феназепам.
13. Диазепам, феназепам, триоксазин, амизил.
14. Диазепам.
15. Диазепам, нозепам, буспирон.
16. Буспирон.
17. Триоксазин, мезапам, грандаксин.
18. Натрия бромид.
19. Rp: Natrii bromidi 0,25 (0,5–1,0–2,0–4,0)  
Coffeini-natrii-benzoatis 0,2 (0,4–0,6–0,8–1,0)  
Aquaе destillatae ad 200 ml  
M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день
20. Настойка валерианы, пустырника.



**Ажитация** – сильное волнение, возбужденное состояние.

**Акатизия** – произвольные движения, вызываемые фенотиазиновыми антипсихотическими средствами; гиперактивность, которую можно принять за повышенное волнение; непоседливость, потребность менять положение, встать и двигаться; постоянное ощущение внутреннего возбуждения и взвинченности.

**Амнезия** – частичная или полная потеря памяти.

**Апатия** – безразличие к себе, окружающим лицам и событиям, отсутствие желаний, побуждений и бездеятельность.

**Атаксия** – тремор и неуверенная шатающаяся походка, затруднения при ходьбе, особенно в темноте, возникающие в результате нарушения координации движений мозговыми структурами.

**Аффект** – кратковременная и сильная положительная или отрицательная эмоция, возникающая в ответ на воздействие внутренних или внешних факторов и сопровождающаяся соматовегетативными проявлениями.

**Бред** – идеи, суждения, не соответствующие действительности, ошибочно обосновываемые и полностью овладевающие сознанием больного, которые невозможно изменить с помощью рациональной аргументации. Бред может быть одним из симптомов шизофрении, маниакально-депрессивного психоза или какого-либо органического психоза.

**Галлюцинация** – ложное ощущение чего-либо, не существующего в действительности. Галлюцинации могут быть зрительными, слуховыми, тактильными, вкусовыми или обонятельными. Появляются при шизофрении, заболеваниях головного мозга (эпилепсия, инсульт).

**Гиперкинез** – движения, лишённые смыслового физиологического значения, возникающие произвольно, насильственно или по типу навязчивых.

**Дискинезия** – произвольные движения, являющиеся фрагментацией обычных контролируемых движений лица и конечностей.

**Дыхание Чейн-Стокса** – разновидность дыхания, при котором

наблюдаются циклические колебания его частоты: за несколькими глубокими вдохами следует остановка дыхания, затем вновь возникают глубокие дыхательные движения.

**Каталепсия** – болезненное состояние, возникающее при кататонии и выражающееся в том, что человек принимает аномальные позы или производит аномальные действия. Такие позы могут приниматься больным самопроизвольно, или его может побудить к этому врач в процессе обследования.

**Кататония** – синдром, характеризующийся приступами немоты, ступора или принятием аномальных поз. Одной из черт кататонии является «восковая гибкость», при которой конечности больного могут совершать пассивные движения с помощью другого человека, а затем часами остаются в новом положении.

**Мания** – состояние психики, характеризующееся чрезмерной веселостью, повышенной активностью человека, часто состоянием эйфории, причем настроение может быстро изменяться, приводя к повышенной раздражительности. Мышление и речь больного бессвязны и стремительны, так что бывает очень сложно установить связь между высказываемыми мыслями. Поведение больного также отличается чрезмерной активностью, экстравагантностью; иногда эти люди склонны к проявлению насилия. Суждения их не адекватны реальности, поэтому иногда действия больного могут противоречить его собственным интересам. Нередко отмечается бред.

**Неврастения** – ряд психологических и физических симптомов, в том числе повышенная утомляемость, раздражительность, головная боль, головокружение, повышенное беспокойство и непереносимость шума. Неврастения может быть вызвана каким-либо органическим поражением или может быть проявлением невроза.

**Невроз** – любое долговременное психологическое или поведенческое расстройство, при котором сохраняется контакт с окружающей реальностью, однако обстоятельства воспринимаются больным как аномальные. Основными проявлениями невроза являются тревога и излишне подчеркнутое поведение, направленное на то, чтобы избавиться от тревожного состояния.

**Опистотонус** – положение тела, при котором голова, шея и позвоночник резко разогнуты.

**Паранойя** – психическое расстройство, характеризующееся появлением у человека систематизированного бреда при отсутствии галлюцинаций или каких-либо других явных симптомов психического заболевания.

**Паркинсонизм** – клинический синдром, характеризующийся наличием у больного тремора, ригидности и дискинезии.

**Психоз** – психическое расстройство характеризующееся утратой контакта с окружающей действительностью. К психозам относятся: шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, параноидные состояния и др. Основными симптомами психоза являются бред, галлюцинации, сильные нарушения процесса мышления, аномальные колебания настроения, выраженные отклонения в поведении.

**Ригидность** – сопротивление выполнению пассивных движений конечностью. Является одним из симптомов паркинсонизма.

**Страх** – эмоциональное состояние, вызванное угрожающей опасностью и обычно характеризующееся неприятными субъективными ощущениями человека наряду с физиологическими и поведенческими реакциями. Страх отличается от тревоги тем, что всегда имеет конкретный объект. Специфические неприемлемые для нормальной жизни страхи называются фобиями.

**Тревога** – генерализованный всеобъемлющий, не имеющий какой-либо причины страх. Тревожное состояние - это состояние, при котором тревога является доминирующим фактором в жизни больного. Тремор, дрожание – чередующиеся ритмические движения, которые могут возникать в любой части тела.

**Шизофрения** – тяжелое расстройство психики, характеризующееся нарушением связи между процессом мышления, контактом с окружающей действительностью и эмоциональным откликом на происходящие события. Бред и галлюцинации являются обычными симптомами шизофрении; при этом больному обычно кажется, что его мысли, действия и ощущения контролируются другими людьми.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. Кукес В.Г Клиническая фармакология /под редакцией акад. РАМН, проф. В.Г. Кукеса. – М: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2008: с. 972–979.
2. Салимова Н.Р., Ходжаев А., Шакиров М.Р. Терапия ксанаксом тревожно-депрессивных расстройств у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями /Метод. рекомендации. – Ташкент, 2001: 52 с.
3. Снежневский А.В Руководство по психиатрии. - Медицина, 1983 - Т. 1(2): 1020 с.
4. Неврология: Нервные волокна и нервные окончания. Синапсы. Источник: <https://meduniver.com/Medical/gistologia/73.html> (дата обращения 04.03.2022)
5. Семенов Н.В. Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы. Сборник методических рекомендаций / сост. Н.В. Семенова, под общ. ред. Н.Г. Незнанова. Выпуск 3. – СПб.
6. Ястребов В.С., Лиманкин О.В Современные тенденции развития системы психиатрической помощи // Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова, 2017; 117(10): с.4–9.
7. Личко А.Е Подростковая психиатрия; 2-е изд. – М: Медицина, 1985: с. 416
8. Райский В.А Психотропные средства в клинике внутренних болезней. – М: Медицина, 1982: 192 с.
9. Городничев А.В., Костюкова Е.Г Место феназепама в современном применении бензодиазепиновых транквилизаторов // Современная Терапия Психических Расстройств, 2011; 2: с. 26–29.
10. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Авдеева Т.И., Сысоева В.П Психофармакотерапия тревожных расстройств у больных пожилого возраста: эффективность, переносимость и современная роль лечения анксиолитиками // Социальная и Клиническая Психиатрия, 2014; 2: с. 60–71.
11. Назаренко Г.И., Клейменова Е.Б., Отделенов В.А., Пающик С.А., Яшина Л.П., Сычев Д.А Использование триггеров нежелательных событий для выявления побочных реакций при применении

лекарственных средств в стационаре // Клиническая фармакология и терапия, 2015; 24: с. 55-62.

12. Сычев Д.А., Сосновский Е.Е., Отделенов В.А. Индекс рациональности применения лекарственного средства как метод борьбы с полипрагмазией // Клиническая Фармакология и Терапия. – 2016; 25 (3): с. 79-82.

13. Левченко О.К. Боль в гематологии. – М.: ООО «Светлица», 2020: 308 с.

14. Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults // American Geriatrics, 2015; 63 (11): p. 2227–2246

15. Остроумова О.Д. Снотворные средства (гипнотические средства) в практике врача-терапевта // РМЖ, 2010; 18: с. 1122.

16. Левин Я.И. Радости и печали сна. Болевой синдром. Специальный выпуск // РМЖ, 2008: с. 27–31.

17. Усов Л.А., Суфианова Г.З., Минакина Л.Н. Нейролептики, транквилизаторы, седативные средства: учебное пособие для самостоятельной работы студентов / сост.: ГОУ ВПО ИГМУ Росздрава – Иркутск, 2010: 49 с.

18. Маркин С.П. Влияние нарушений сна на эффективность восстановительного лечения больных, перенесших инсульт. // РМЖ, 2008; 16 (12): с. 1677–1681.

19. Мазо Г.Э. Нормотимики в лечении терапевтически резистентных депрессий: противорезистентная терапия или влияние на скрытую биполярность? // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева, 2014; 3: с. 91–96

20. Марилов В.В., Сологуб М.Б. Сравнительная эффективность нормотимиков при комплексной терапии нервной булимии // Неврология и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2010; 1: с. 59–61

21. Малин Д.И. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике // Вопросы наркологии, 2021; 1 (196): с. 1–35.

22. Александровский Ю.А. Рациональная фармакотерапия в психиатрической практике: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнанова – Москва: Литтерра, 2014: 1080 с.

23. Маслов К.А. Нормотимики в России в современной клинической практике врача-психиатра // Вопросы прикладного практического применения, 2020; 2: с. 25-29.

24. Arana G., Rosenbaum J. Handbook of Psychiatric Drug Therapy: 4th ed., 2001.

25. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013: 947 p.

26. О.А. Скугаревский, В.Г. Обьедков, Е.А. Хмельницкая. Фармакологические механизмы современных психотропных препаратов: учебно-методическое пособие. – Минск. – 2006: с. 46.

27. Encyclopedia of Social Measurement/Elsevier Inc. All Rights Reserved. – 2005; 2: p. 805–810.

28. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. Journal of Health and Social Behavior. – 1983; 24: p.385–96.

29. Michielsen HJ, De Vries J, Van Heck GL. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale/ European Journal of Psychological Assessment (Abstract). – 2004; 20 (1): p. 39–48.

30. Титова Н.В., Портупеев А.А. Практические аспекты назначения противопаркинсонических препаратов. Место амантадинов в болезни Паркинсона // Медицинский совет. – 2021;1: с. 63–74.

31. Неретин В.Я. Современные принципы фармакотерапии паркинсонизма // Альманах клинической медицины. – 1999; 2: с. 260–267

32. Мисюк М.Н. Физиология поведения: конспект лекций / авт.–сост. М.Н. Мисюк. – Минск: изд-во МИУ, 2013: 236 с.

33. Голик В.А. Ренессанс ноотропной терапии: от истоков к новым областям клинического использования ноотропов при заболеваниях ЦНС//Нейрон-ревью. – 2012;2: с. 2–22.

34. Литвицкий П.Ф. Патофизиология [Электронный ресурс]: учеб.: в 2 т. / П.Ф. Литвицкий. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 1: 624 с.

35. Купцова А.М., Зарипова Р.И., Зиятдинова Н.И., Зефиоров Т.Л. Физиология высшей нервной деятельности. Типы ВНД: учебно-методический комплекс – Казань, 2017: 42 с.

36. Барденштейн Л.М., Славгородский Я.М., Молодецких А.В., Алешкина Г.А. Основы психофармакотерапии: учебное пособие для студентов медицинских ВУЗов / Московский гос. мед.-стомат. ун-т им. А.И. Евдокимова. – Москва: РИО МГМСУ, 2014:110 с.

Учебное издание

**Бажан Анастасия Сергеевна**  
**Воробьева Надежда Александровна**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**  
**ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Учебное пособие

Редактор *В.А. Белова*  
Компьютерная верстка *О.М. Баженовой*

---

Подписано в печать 04.12.2024.  
Формат 60×84<sup>1/16</sup>. Бумага офсетная.  
Гарнитура Times New Roman. Печать цифровая.  
Усл. печ. л. 8,0. Уч.-изд. л. 5,7.  
Тираж 100 экз. Заказ № 2739

---

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»  
163069, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51  
Телефон (8182) 20-61-90. E-mail: izdatelnsmu@nsmu.ru

