



Образовательное частное учреждение
высшего образования
«Московская международная академия»

ПСИХИАТРИЯ: ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ

Учебное пособие

*предназначено для студентов, обучающихся по специальности
37.05.01 «Клиническая психология», направленность (профиль)
«Патопсихологическая диагностика
и психотерапия»; студентов медицинских вузов, обучающихся
по специальностям 31.02.01 «Лечебное дело»
и 31.05.02 «Педиатрия»,
а также может быть использовано как пособие
для ординаторов, обучающихся по специальности
31.08.20 «Психиатрия»*



Образовательное частное учреждение
высшего образования
«Московская международная академия»

Р.В. Бисалиев

ПСИХИАТРИЯ: ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ

Учебное пособие

*предназначено для студентов, обучающихся по специальности
37.05.01 «Клиническая психология», направленность (профиль)
«Патопсихологическая диагностика и психотерапия»;
студентов медицинских вузов, обучающихся по специальностям
31.02.01 «Лечебное дело» и 31.05.02 «Педиатрия»,
а также может быть использовано как пособие для
ординаторов, обучающихся по специальности
31.08.20 «Психиатрия»*

*Рекомендовано Ученым советом Образовательного частного учреждения
высшего образования «Московская международная академия»
(Протокол №5 от 29.01.2026 г.) в качестве учебного пособия по дисциплине
«Психофармакология».*

Москва – 2026

УДК 615.21.615.015.6.616.894

ББК 52.812.56.14-3.56.145

Б12

Бисалиев Р.В. **Психиатрия: психофармакология.** Учебное пособие предназначено для студентов, обучающихся по специальности 37.05.01 «Клиническая психология», направленность (профиль) «Патопсихологическая диагностика и психотерапия»; студентов медицинских вузов, обучающихся по специальностям 31.02.01 «Лечебное дело» и 31.05.02 «Педиатрия», также может быть использовано как пособие для ординаторов, обучающихся по специальности 31.08.20 «Психиатрия». – Москва: ОЧУ ВО «ММА», 2026. 204 с.

В учебном пособии «**Психиатрия: психофармакология**» изложены исторические сведения, освещающие значимые моменты становления и развития современной психофармакологии и психофармакотерапии, механизмы действия психотропных средств, их клиническая классификация, алгоритмы фармакотерапевтического воздействия при основных психических заболеваниях, показания к применению, побочные эффекты психотропных препаратов. Особое внимание уделено патогенетическому обоснованию выбора препаратов. Издание ориентировано на формирование фундаментальных знаний о нейрохимических процессах, лежащих в основе фармакологического воздействия.

Учебное пособие носит учебно-методический характер. Сведения о препаратах приведены с целью изучения механизмов их действия. Конкретные дозировки лечебных средств и схемы лечения определяются лечащим врачом согласно актуальным клиническим рекомендациям и протоколам Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Цель настоящего пособия — формирование у будущих клинических психологов и врачей научно обоснованных фундаментальных знаний в области психофармакологии для эффективного междисциплинарного взаимодействия в лечебном процессе.

Учебное пособие по дисциплине «Психофармакология» составлено на основании требований Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования к минимуму содержания и уровню подготовки специалиста для обучающихся по специальности 37.05.01 «Клиническая психология», направленность (профиль) «Патопсихологическая диагностика и психотерапия»; студентов медицинских вузов, обучающихся по специальностям 31.02.01 «Лечебное дело» и 31.05.02 «Педиатрия», а также может быть использовано как пособие для ординаторов, обучающихся по специальности 31.08.20 «Психиатрия».

ISBN 978-5-904360-86-3

Автор

Рафаэль Валерьевич Бисалиев – доктор медицинских наук, профессор кафедры «Общая и клиническая психология», Образовательное частное учреждение высшего образования «Московская международная академия»

Рецензенты:

Виктор Александрович Солдаткин – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

Лейла Казбековна Шайдукова – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры психиатрии с курсом наркологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

Юрий Викторович Нестеров – доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры психологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева»

Рекомендовано Ученым советом Образовательного частного учреждения высшего образования «Московская международная академия» (Протокол №5 от 29.01.2026 г.) в качестве учебного пособия по дисциплине «Психофармакология».

© Р.В. Бисалиев, 2026
© ОЧУ ВО «ММА», 2026

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

γ-аминомасляная кислота – ГАМК
Антидепрессанты – АД
Биполярное аффективное расстройство – БАР
Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ
Гематоэнцефалический барьер – ГЭБ
Депрессивный эпизод – ДЭ
Диэтиламид лизергиновой кислоты – ЛСД
Единицы действия – ЕД
Желудочно-кишечный тракт – ЖКТ
Ингибиторы моноаминоксидазы – МАО
Когнитивно-поведенческая терапия – КПТ
Наркотические средства – НС
Обсессивно-компульсивное расстройство – ОКР
Паническое расстройство – ПР
Пограничное расстройство личности – ПРЛ
Посттравматическое стрессовое расстройство – ПТСР
Психотропные средства – ПС
Психофармакотерапия – ПФТ
Расстройства личности – РЛ
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина – СИОЗС
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
и норадреналина – СИОЗСН
Соматоформные расстройства – СФР
Тип отношения к болезни – ТОБОЛ
Трициклические антидепрессанты – ТЦА
Центральная нервная система – ЦНС

ВВЕДЕНИЕ

Современный этап развития общества характеризуется высокой распространенностью психических расстройств и дезадаптивных состояний, охватывающих все социальные слои и различные возрастные группы. В связи с этим фундаментальной характеристикой деятельности клинициста (психиатра) и клинического психолога выступает непрерывная рефлексия результатов фармакотерапевтического воздействия.

Биологическая терапия в своем развитии претерпела существенную эволюцию. Являясь базовым (стержневым) компонентом лечебного алгоритма в психиатрии, она демонстрирует эффективность при гетерогенных нозологических формах. Интеграция в повседневную практику стационарных и амбулаторных учреждений высокоаффинных психотропных соединений, селективно модулирующих нейромедиаторный обмен, синаптическую пластичность и внутриклеточные метаболические каскады нейронов, инициировала отчетливый клинический патоморфоз. Данная трансформация наиболее рельефно прослеживается в структуре эндогенных психозов, классический фенотип которых претерпел значительные изменения.

Целесообразно подчеркнуть, что спектр фармакодинамических и фармакокинетических характеристик психотропных средств — от терапевтического диапазона до профиля нежелательных явлений и межлекарственного взаимодействия — отличается исключительным разнообразием. В контексте рассматриваемой патологии психофармакология позиционируется как субдисциплина клинической психологии и психиатрии, исследующая влияние химических агентов на высшие психические функции и динамику психопатологических состояний. Для специалиста в области психического здоровья императивным является владение теоретическим и прикладным фундаментом психофармакологии, включая архитектонику рецепторных систем и гетерогенность эффектов основных классов психотропных соединений.

Клинический опыт свидетельствует, что фармакотерапия неизбежно сопряжена с психогенным воздействием (как позитивным, так и негативным), иллюстрацией чему служат феномены плацебо и ноцебо. Ключевым условием эффективного терапевтического альянса выступает сформированная у психиатра и клинического психолога способность разъяснять пациенту дифференциальные различия между психофармакотерапией и немедикаментозными интервенциями. Подобная просветительская работа должна носить циклический

характер с прогрессирующим углублением содержания на последующих этапах психологического сопровождения. Несмотря на отсутствие права фармакологического вмешательства, психолог, функционирующий в терапевтическом тандеме с психиатром, обязан обладать системным пониманием корреляций между назначенной фармакотерапией и модуляциями аффективного статуса, соматосенсорных ощущений и поведенческих паттернов пациента.

В учебном издании классификация психотропных средств структурирована по следующим нозологически ориентированным группам: антипсихотики (преимущественно), антидепрессанты, анксиолитики, нормотимики (включая противоэпилептические средства) и церебропротекторы (нейрометаболические стимуляторы). В рамках рассматриваемого раздела представляется необходимым нивелировать распространенное заблуждение относительно равнозначности эффектов психофармакологических препаратов. Редукционистская парадигма, дифференцирующая препараты исключительно по критерию «мощности» (потенции), не выдерживает критики. Следует подчеркнуть, что препараты, составляющие современный психофармакологический арсенал, обнаруживают существенную гетерогенность как на межиндивидуальном (фармакогенетически опосредованном), так и на межпрепаратном уровне, что проявляется в различиях аффинности к рецепторным мишеням, параметров биодоступности и спектра терапевтической активности.

Учебное пособие «Психиатрия: психофармакология» охватывает как фундаментальные основы психофармакологии, так и актуальные вопросы клинической психофармакотерапии, что соответствует современным интегративным подходам в образовании. Для самопроверки полученные студентом знания могут быть объективно оценены с помощью выполнения тестовых заданий.

Учебное пособие по дисциплине «Психофармакология» составлено на основании требований Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования к минимуму содержания и уровню подготовки специалитета для обучающихся по специальности 37.05.01 «Клиническая психология» (профиль «Патопсихологическая диагностика и психотерапия») в соответствии с основной профессиональной образовательной программой высшего образования.

Основопологающей целью настоящего труда выступает репрезентация психофармакологии как интегративной научно-практической дисциплины, консолидирующей фундаментальные платформы нейрофизиологии, психологической науки, клинической психиатрии, молекулярной фармакологии и аддитивной медицины. Подобная междисциплинарная оптика призвана обеспечить формирование у обучающихся — будущих психиатров и клинических психологов — системного понимания психофармакотерапевтического континуума как неотъемлемого компонента современной персонализированной медицины.

Задачи освоения дисциплины:

– освоить понятийный аппарат психофармакологии в аспекте его примене-

ния для пациентов психиатрического профиля;

- научиться применять понятийный аппарат психофармакотерапии для решения практических задач профессиональной деятельности врача и клинического психолога;

- сформировать знания о возможностях психодиагностики на разных этапах фармакологического лечения пациентов;

- сформировать умения в сфере составления психологических и реабилитационных программ, программ психологической и психотерапевтической помощи с учетом психофармакотерапии у пациентов на различных этапах лечения.

Студент, изучивший дисциплину, должен:

Знать:

- классификацию психотропных препаратов и их основные классы;
- ожидаемые терапевтические действия и побочные эффекты представителей отдельных классов средств;

- целевые установки применения психофармакологических препаратов (профилактика, длительная терапия, краткосрочные интервенции);

- соотношение медикаментозных и немедикаментозных интервенций.

Уметь:

- определять характер влияния психофармакологических препаратов на ощущения, поведение и личность клиента или пациента;

- избегать типичных ошибок при психологическом обследовании и интерпретации его результатов пациентам, получающим терапию препаратами определенного класса.

Владеть:

- основными клинико-психопатологическими и психологическими методами, используемыми для отслеживания клинической картины и динамики психического состояния пациентов в процессе психофармакотерапии.

Знания, умения и практические навыки, приобретаемые в ходе изучения дисциплины, формируют необходимые компетенции для решения задач восстановления психического и психосоматического здоровья, развития личности и коррекции ее аномалий. В связи с этим клинический психолог должен обладать научно обоснованными и подкрепленными практическим опытом представлениями о действии лекарственных средств, используемых при определенных психических расстройствах и расстройствах поведения. Сформированные компетенции позволяют клиницисту и психологу адекватно оценивать эффективность проводимых фармакотерапевтических мероприятий лечебного и профилактического характера, а также анализировать иные психологические аспекты лекарственной терапии.

Клиническому психологу и врачу необходимо учитывать основные эффекты психотропных средств на психику при проведении психодиагностики, планировать психологическую помощь с учетом данных эффектов, а также решать вопросы комплаенса в рамках психофармакотерапии. Особенностью практиче-

ской деятельности современного клинического психолога и клинициста является постоянное взаимодействие с последствиями воздействия психотропных препаратов на организм человека, что обусловлено высокой распространенностью психических заболеваний, наркомании, алкоголизма и нарушений адаптации во всех социальных слоях и возрастных группах населения.

Таким образом, создание новых и совершенствование имеющихся учебно-методических материалов для студентов медицинских и психологических направлений является необходимым требованием современного образования. Главная цель учебного пособия заключается в формировании не только фундаментальных знаний, но соответствующих профессиональных компетенций.

ГЛАВА 1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ

Психофармакология – раздел фармакологии и психиатрии, изучающий действие лекарственных средств на психику, разрабатывающий методы лекарственной терапии психических заболеваний. Появление новых препаратов для лечения психических расстройств требует постоянного обновления знаний врача и медицинского психолога об особенностях их применения у различных пациентов. Отдельной проблемой является резистентность к психофармакотерапии и алгоритмы ее преодоления.

Психофармакология представляет собой междисциплинарное научное направление, интегрирующее знания фармацевтической химии и клинической психиатрии, в фокусе которого находятся механизмы воздействия фармакологических агентов на высшие психические функции, а также совершенствование протоколов медикаментозной коррекции психопатологических состояний. Динамичное развитие фармацевтического рынка и внедрение инновационных молекул в клиническую практику детерминируют необходимость непрерывного образовательного процесса для практикующих психиатров и медицинских психологов, ориентированного на углубленное изучение нюансов терапевтического применения препаратов в гетерогенных группах пациентов. Особую значимость в современной клинической повестке приобретает феномен терапевтической резистентности, требующий от специалиста владения сложными алгоритмами преодоления нечувствительности к стандартным схемам терапии.

Необходимо подчеркнуть, что прикладная психофармакология относится к разряду наиболее трудоемких и многогранных дисциплин, что обусловлено непредсказуемостью траекторий развития психической патологии в каждом конкретном случае. Значительные трудности в подборе адекватной терапии возникают вследствие наличия коморбидной соматической отягощенности, а также в ситуациях, когда сама структура психического расстройства (включая анозогнозию, выраженную подозрительность или глубокие личностные деформации) существенно лимитирует возможности продуктивного терапевтического альянса и комплаенса. Констатируемый в ряде случаев недостаточный эффект от проводимых лечебных интервенций, однако, не умаляет доказанной эффективности фармакотерапии при таких нозологиях, как рекуррентное депрессивное расстройство в рамках большого эпизода, биполярный аффективный спектр или паническое расстройство, где психотропные средства выступают ключевым инструментом купирования продуктивной симптоматики. Дуализм психофармакологии проявляется в том, что, являясь по своей сути паллиативным методом в ряде хронических состояний, именно применение антипсихотических препаратов зачастую становится решающим фактором

достижения устойчивой ремиссии и значимого повышения качества жизни пациента. Центральной задачей клинициста, таким образом, выступает выверенный терапевтический баланс между биологически ориентированными интервенциями и психотерапевтическими стратегиями, что особенно актуально в свете неуклонно растущего интереса профессионального сообщества к немедикаментозным подходам, реализуемым как изолированно, так и в интеграции с классическими психотропными схемами.

История психофармакологии и психофармакотерапии

Ретроспективный анализ эволюции психофармакологии свидетельствует о том, что на заре становления научной медицины психиатрия еще не обособилась в самостоятельную клиническую дисциплину, а вплоть до середины прошлого столетия отсутствовали какие-либо предпосылки для формирования психофармакологии как системного направления. Тем не менее попытки использования психотропных свойств различных субстанций фиксируются уже в девятнадцатом веке, однако они носили сугубо симптоматический характер: купирование болевого синдрома, коррекция нарушений сна или психостимулирующее воздействие реализовывались без опоры на сколько-нибудь целостное понимание этиопатогенетических механизмов психической патологии. Эпоха кардинальных перемен наступила лишь с внедрением в рутинную клиническую практику первых антипсихотических соединений — резерпина и хлорпромазина, а следом за ними и прообраза будущих антидепрессантов в лице проназида и имипрамина. До этого исторического момента врачебный арсенал не располагал специфическими фармакологическими агентами, ориентированными именно на коррекцию психопатологических состояний, а сама идея медикаментозного лечения душевных расстройств воспринималась значительной частью профессионального сообщества как маргинальная и противоречащая устоявшимся канонам. Открытие психотропных веществ, их всестороннее изучение и последующее тотальное распространение в клинической среде произвели подлинно революционный переворот в развитии как биологической, так и клинической психиатрии. Несмотря на обозначившиеся впоследствии ограничения терапевтической эффективности, спектр нежелательных явлений и дискуссионные этические аспекты, а также отсутствие прорывного синтеза принципиально более действенных молекул, психофармакотерапия на сегодняшний день удерживает лидирующие позиции в глобальных масштабах как основной метод курации психических заболеваний, приобретая, в отличие от психотерапевтических или иных немедикаментозных стратегий, поистине рутинный и повсеместный характер.

В ходе экспериментальной работы, нацеленной на создание средств против гистамин-опосредованных патологических состояний, во Франции к концу сороковых годов была синтезирована серия соединений, блокирующих избыточную активность гистамина. Химическая структура этих веществ базировалась на фенотиазиновом ядре — классе молекул, демонстрирующих широ-

кий спектр биологического действия. Исследователи неожиданно столкнулись с феноменом: введение данных препаратов лабораторным животным индуцировало состояние заторможенности и сомноленции, причем максимальную седативную активность проявил хлорпромазин, в отечественной номенклатуре получивший наименование аминазина. Параллельно сходные эффекты были обнаружены у производных растения *Rauwolfia*, в особенности у резерпина, который первоначально применялся в терапии артериальной гипертензии; клиницисты обратили внимание на развитие у пациентов своеобразной апатии, вялости и гиперсомнии, что послужило основанием для последующего внедрения резерпина в психиатрическую практику.

Знаковым событием стал 1952 год, когда J. Delay и P. Deniker впервые апробировали хлорпромазин в условиях психиатрического стационара парижского госпиталя Святой Анны, описав специфический психомоторный синдром, ключевыми характеристиками которого выступали эмоциональная индифферентность, замедление реакций на внешние стимулы, аффективная нейтральность и редукция побуждений при сохранности сознания и интеллектуальных функций. Последующие клинические наблюдения подтвердили высокую эффективность хлорпромазина при маниакальных состояниях, а к 1954 году были зафиксированы первые сведения о его экстрапирамидных побочных эффектах в виде гиперкинетических и акинетических расстройств. Именно J. Delay и P. Deniker предложили термин «нейролептики» для обозначения всей группы фармакологических агентов, обладающих сходным спектром клинической активности. Следующим значимым этапом стал синтез галоперидола, осуществленный P. Janssen в Бельгии в 1958 году.

Отечественная история психофармакологии берет начало в те же пятидесятые годы: М.Н. Щукиной во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте был воспроизведен хлорпромазин, получивший название «аминазин», а его фармакологический профиль детально изучен М.Д. Машковским. Первое клиническое применение аминазина в России состоялось на кафедре психиатрии Центрального института усовершенствования врачей под руководством А.В. Снежневского в 1954 году. Впоследствии А.В. Снежневским были разработаны дифференцированные показания к назначению различных нейролептиков и внедрена концепция длительной поддерживающей терапии. Значительный вклад в развитие методологии сравнительных исследований антипсихотиков внесли работы Г.Я. Авруцкого и его научной группы. Совокупность усилий этих и многих других исследователей предопределила доминирующее положение нейролептиков в структуре отечественной психиатрической помощи, что полностью соответствовало общемировым тенденциям.

Обнаружение первых тимоаналептиков, как и в случае с нейролептиками, носило во многом случайный характер. Ипрониазид, ставший основоположником класса ингибиторов моноаминоксидазы, изначально позиционировал-

ся как противотуберкулезное средство, и лишь его активирующее действие на психическую сферу подтолкнуло к использованию в терапии депрессивных состояний. Имипрамин, родоначальник трициклических антидепрессантов, был синтезирован в процессе поиска новых нейрорептических соединений, обнаруживая структурное сходство с хлорпромазином, однако вместо антипсихотической активности продемонстрировал мощный тимоаналептический потенциал, что было установлено швейцарским психиатром Р. Куном в 1958 году, при этом параллельно отмечалась редукция соматовегетативных проявлений депрессии. Нейрохимический механизм действия трициклических, связанный с блокадой пресинаптического захвата серотонина и норадреналина, был расшифрован Дж. Аксельродом в 1960 году, за что ученый удостоился Нобелевской премии. Последующие десятилетия ознаменовались появлением множества новых антидепрессантов. В СССР первый оригинальный антидепрессант азафен был получен в лаборатории М.Н. Шукиной, а позднее под руководством М.Д. Машковского был синтезирован пирлиндол (пиразидол), относящийся к тетрациклической структуре.

История транквилизаторов берет отсчет с 1955 года, когда Р. Штернбах синтезировал хлордиазепоксид — первый представитель бензодиазепинового ряда, чью высокую анксиолитическую активность впоследствии подтвердил Ф. Бергер. Отечественный феназепам был создан в 1970 году коллективом авторов (А.В. Богатский, Ю.И. Вихляев, Т.А. Клигуль) в лаборатории В.В. Закусова, а его углубленное клиническое изучение осуществили Г.Я. Авруцкий и Ю.А. Александровский в 1979 году. Начиная с восьмидесятых годов, вектор развития сместился в сторону создания транквилизаторов селективного действия: специфических гипнотиков (триазолам, золпидем), а также анксиолитиков, сочетающих противотревожный эффект с мягкой тимоаналептической активностью (алпразолам).

Особую нишу в классификации психотропных средств занимают нормотимики, предназначенные для профилактики аффективных колебаний и сглаживания фазности течения психозов. Отправной точкой послужило открытие антимагнияльных свойств солей лития в 1949 году, сделанное австралийским психиатром Дж. Кейдом, который ошибочно интерпретировал токсическое действие лития урата на лабораторных животных как седативный эффект и впоследствии успешно применил его у пациентов с манией. Дальнейшие исследования М. Шоу и К. Бааструпа в конце шестидесятых годов подтвердили профилактический потенциал лития в отношении рецидивов биполярного расстройства. В СССР соли лития начали использоваться с 1959 года благодаря работам М.Е. Вартаняна, а их систематическое профилактическое применение вошло в практику с семидесятых годов. Позднее нормотимическая активность была выявлена у ряда антиконвульсантов, включая вальпроаты, карбамазепин и ламотриджин.

Первым симпатомиметиком, синтезированным еще в 1935 году, стал амфе-

тамин, который и сегодня находит ограниченное применение при нарколепсии, резистентных депрессиях и некоторых поведенческих расстройствах у детей. Оригинальный отечественный стимулятор сиднокарб был разработан М.Д. Машковским в 1971 году, а его клиническая апробация проведена при участии Г.Я. Авруцкого, Ю.А. Александровского и А.Б. Смулевича.

Формирование группы ноотропов стартовало в 1963 году с обнаружения способности некоторых производных ГАМК избирательно активировать когнитивные функции, что принципиально отличало их от прочих психотропных средств. Впоследствии было доказано наличие у этих соединений нейропротективных свойств, проявляющихся в условиях гипоксии, интоксикации и травматического повреждения мозга.

Анализ зарубежного опыта организации психофармакологических исследований позволяет выделить ряд ключевых факторов, обеспечивающих их высокую продуктивность и потенциально значимых для адаптации в отечественной научной практике:

- Оснащение лабораторий по последнему слову техники, включая не только высокотехнологичное оборудование для экспериментов, но и широкое внедрение фото- и видеофиксации, бесперебойное обеспечение реактивами и новейшими фармакологическими субстанциями, автоматизированные системы ухода за виварием.

- Интегративное междисциплинарное взаимодействие психиатров, фармакологов, химиков-синтетиков, биохимиков и физиологов, позволяющее синергично применять методологический аппарат различных научных направлений.

- Целенаправленное изучение механизмов действия психотропных препаратов, в том числе посредством экспериментального моделирования психопатологических состояний.

- Неразрывная связь фундаментальных химико-фармакологических изысканий с клинической практикой, зачастую реализуемая через совмещение исследовательской деятельности сотрудниками фармакологических учреждений в клинических условиях и обеспечивающая единство прикладных и теоретических аспектов.

- Неукоснительное соблюдение принципов доказательной медицины (рандомизация, контрольные группы, ослепление) в дизайне как доклинических, так и клинических испытаний.

- Использование приматов в экспериментальных моделях для оценки влияния психотропных средств на сложные формы поведения и высшую нервную деятельность.

- Стабильное многоканальное финансирование, обеспечиваемое государственными ассигнованиями, грантовой поддержкой и контрактными соглашениями с фармацевтическими компаниями и научными центрами.

- Активная политика международного и внутригосударственного обмена на научными кадрами, оперативная интеграция передовых зарубежных дости-

жений в собственную исследовательскую повестку.

Резюмируя вышесказанное, следует констатировать, что всего за одно десятилетие сформировались шесть магистральных классов психофармакологических агентов: антипсихотики, антидепрессанты, нормотимики, анксиолитики, психостимуляторы и ноотропы. К настоящему моменту каждая из указанных групп подверглась существенному расширению, причем многие новые представители демонстрируют несомненные преимущества перед исходными препаратами в аспектах переносимости и профиля безопасности. Параллельно с синтезом и всесторонним исследованием психотропных средств оформилась и продолжает динамично эволюционировать самостоятельная научная дисциплина — психофармакология.

Современные тенденции оптимизации терапевтических подходов в психиатрии реализуются в двух взаимодополняющих направлениях. Первое связано с совершенствованием химической структуры синтезируемых молекул для повышения их клинической эффективности и безопасности. Второе направление, обусловленное сложностью прогнозирования индивидуального терапевтического ответа, базируется на учете генетических особенностей пациента как потенциального предиктора чувствительности к фармакотерапии.

За минувшие семь десятилетий психофармакотерапия прошла стремительный путь развития, при этом поисковые исследования ориентированы на создание принципиально новых соединений, воздействующих на неизученные нейробиологические мишени. Огромный объем нерешенных вопросов сохраняется в области психофармакологии детского, подросткового и гериатрического возрастов. Прогресс научного знания закономерно привел к широкой экспансии психофармакотерапии за пределы стационарных учреждений, что стало возможным благодаря простоте и относительной безопасности применения современных средств, выведших психиатрическую помощь на амбулаторный уровень. Это создало предпосылки не только для интеграции биологических методов лечения с психосоциальными реабилитационными программами, но и для потенцирования их совокупного воздействия.

Психофармакотерапия – это отрасль, сформировавшаяся на стыке психиатрии и фармакологии, изучающая проблемы разработки, механизмов воздействия психотропных препаратов, их клинических проявлений, побочных эффектов и осложнений. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около одной трети взрослого населения развитых стран принимают психофармакологические препараты. Это связано не только с достаточно высокой их эффективностью при умеренной частоте побочных явлений, но и с простотой и гибкостью применения.

В настоящее время можно выделить следующие основные особенности современного этапа развития психофармакотерапии.

Во-первых, это появление нового поколения психотропных средств, обладающих качественно более высокой переносимостью. Наиболее значитель-

ные сдвиги произошли в отношении антипсихотических препаратов, которые в клинически эффективных дозах практически не вызывают побочных экстрапирамидных эффектов, и в отношении антидепрессантов, селективно блокирующих обратный захват серотонина или норадреналина и не обладающих холинолитическими, адренолитическими и другими побочными эффектами препаратов трициклической структуры. Стоимость этих препаратов, как правило, в несколько раз выше традиционных средств, что делает их недоступными для большинства больных и требует специального проведения корректных ответственных исследований по сравнительному анализу.

Во-вторых, значительный прогресс наблюдается в области изучения биологических механизмов действия психотропных средств. Благодаря выяснению профиля нейромедиаторного и рецепторного действия отдельных препаратов удалось разработать более современную и клинически ориентированную нейрорхимическую классификацию антипсихотических и тимоаналептических средств. В частности, выяснилось, что при блокаде нейрорептиками более 70% D_2 -дофаминовых рецепторов в нигростриальной области развивается экстрапирамидный синдром, что позволило оптимизировать клинически эффективную дозу традиционных нейролептиков и частично объяснить действие атипичных антипсихотиков. Также были изучены пути метаболизма психотропных препаратов в организме, и, в частности, через систему цитохромов P450 (CYP), что позволило высказать предположение о механизмах развития интолерантности.

В-третьих, существенно видоизменилась клиника и течение психических заболеваний. Появилось большое число атипичных, стертых и скрытых форм с подострым затяжным или часто рецидивирующим течением, которые бывает нелегко распознать, чтобы назначить адекватную терапию. Так, широкое применение нейролептиков привело к развитию явлений положительного и отрицательного лекарственного патоморфоза с изменением феноменологии и течения шизофрении, а также широким распространением в популяции больных шизофренией хронических экстрапирамидных расстройств. Значительно реже стали наблюдаться такие основополагающие проявления шизофрении, как аутизм, конечное дефектное состояние, вторичная кататония, и многие симптомы, которые ранее расценивались как необратимые, оказались подверженными терапевтическому воздействию. Наряду с этим, участились случаи непрерывного вялого течения с преобладанием стертых неразвернутых психотических форм, негативной симптоматики и когнитивных нарушений, резистентных к нейролептической терапии, а также явления интолерантности.

В-четвертых, в связи с изменением классической терапии и течения психических заболеваний с преобладанием более легких форм, большая часть таких больных встречается в амбулаторной и соматической практике, куда в настоящее время переносится основная тяжесть лечебного процесса. Поэтому важнейшим условием его успеха стало рациональное сочетание психофармакотерапии с социо-реабилитационными и психотерапевтическими мероприятиями, включая психо-образовательную работу с активным вовлечением больного,

его родственников в лечебный процесс.

В-пятых, принятый во всем мире новый пересмотр международной классификации болезней опирается в диагностике на непривычные для отечественных психиатров операциональные критерии. К примеру, выделены новые, неизвестные у нас ранее диагностические критерии (паническое расстройство, дистимия, шизотипическое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, социальная фобия и др.), требующие применения особых фармакотерапевтических подходов.

В-шестых, научный прогресс и новые экономические условия привели к появлению большого количества новых, малоизвестных генерических препаратов, рекламные проспекты которых сообщают об очень высокой и почти универсальной их эффективности. Качество и биодоступность этих препаратов нередко уступают продукции фирмы-производителя, что отражается на клинической эффективности. Здоровый консерватизм и высокая стоимость часто заставляют врачей избегать применения малознакомых препаратов.

В-седьмых, у ряда старых препаратов были обнаружены новые показания. Например, антиконвульсанты стали средством профилактики аффективных психозов, почти забытые врачами ингибиторы моноаминоксидазы оказались более эффективны, чем трициклические антидепрессанты, при атипичных депрессиях и социальной фобии, а некоторые трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина стали с успехом применяться при панических атаках, обсессивно-компульсивном, посттравматическом стрессовом и других тревожных расстройствах.

В качестве восьмой особенности современного этапа развития психофармакотерапии следует упомянуть увеличение числа больных, когда ранее эффективная психофармакотерапия уже не оказывается достаточно действенной, что требует применения новых препаратов, использования полипрагмазии с применением специальных противорезистентных мероприятий. Уместно подчеркнуть, что почти каждый третий больной «не идет» на психофармакотерапии из-за неадекватного ее применения (приблизительно в 50% случаев).

В-девятых, особенностью современного этапа психофармакотерапии является массовая полипрагмазия, то есть широкое применение различных комбинаций психотропных средств.

В-десятых, вопросы терапевтической резистентности тесно связаны с проблемами прогноза эффективности терапии. Доказано, что клинические факторы (нозологическая принадлежность, закономерности синдрообразования, психопатологические оттенки симптоматики, преморбидные характеристики), способны давать удовлетворительный прогноз эффективности психофармакотерапии только в 40–50% случаев; различные эндогенные (физиологические, эндокринные, фармакологические, фармакогенетические) и внешние (социальные, стрессовые, экономические) факторы позволяют повысить точность прогноза до 70–80%, тем не менее, от 20 до 30% всего разнообразия оценок

эффективности терапии приходится на неизвестные или неуточненные факторы. Эти данные свидетельствуют о том, что почти у трети больных, несмотря на адекватный подбор терапии в соответствии с точной клинической квалификацией и учетом других факторов, первый курс психофармакотерапии может оказаться неэффективным.

Одиннадцатой особенностью является низкая комплаентность, вызывающая рецидивы и способствующая формированию терапевтической резистентности. Среди наиболее частых причин, ведущих к снижению комплаентности, следует назвать нежелание принимать помощь, боязнь побочных эффектов и лекарственной зависимости, отказ от лечения по личностным или бредовым мотивам, отсутствие критического отношения к заболеванию, побочные явления, недостаточную эффективность, отсутствие доверия, взаимопонимания и должного контакта с лечащим врачом, недостаточную приверженность.

В-двенадцатых, трудности, возникающие в процессе психофармакотерапии, обусловлены целым рядом факторов, которые условно можно разделить на «субъективные» и «объективные». К первым относятся, например, ошибочные действия врача, непосредственно проводящего лечение (неадекватный выбор препарата, его дозы, продолжительности терапии). Объективные (для современного уровня знаний) трудности, к примеру, психофармакотерапии шизофрении в основном сводятся, с одной стороны, к наличию у всех нейролептиков общих недостатков (резистентность, побочные эффекты), а с другой — к отсутствию обоснованных критериев выбора конкретных препаратов.

В-тринадцатых, изменение парадигмы шизофрении связано с введением квантификационных критериев, отвечающих требованиям математического моделирования клинических данных: идентификация, объективизация, унификация. При этом позитивные, негативные, когнитивные и другие расстройства в картине шизофрении рассматривают в качестве независимых размерностей — дименсий.

В-четырнадцатых, в последнее десятилетие наблюдается беспрецедентное продвижение новых антипсихотических лекарственных средств. Также как и их предшественники — типичные (традиционные) нейролептики — атипичные антипсихотики (нового поколения) эффективно устраняют бредовые расстройства, галлюцинации, дезорганизацию мышления и другие клинические проявления психозов. По сравнению с предыдущими поколениями препаратов, атипичные антипсихотики в меньшей степени способны вызывать экстрапирамидные симптомы и обладают большей клинической эффективностью.

В-пятнадцатых, фармакологическая терапия — основная составляющая лечения пациентов, страдающих шизофренией, тем не менее, необходимо обращать внимание и на психосоциальные мероприятия, которые могут давать хорошие результаты. Наиболее эффективными являются психологическое образование, работа с семьей, потенциальными работодателями, групповая терапия, тренинги по развитию социальных навыков, а также когнитивная поведен-

ческая терапия. Использование таких мероприятий, как правило, определяется требованиями пациента, социальным контекстом и приобретает все большее значение в рамках долгосрочного лечения пациентов с шизофренией. Данные мероприятия повышают качество жизни, связанное со здоровьем, улучшают жизнеспособность больного, оказывают при этом положительное воздействие на негативную симптоматику, снижают уровень повторной госпитализации и способствуют выздоровлению.

В-шестнадцатых, следует иметь в виду, что успехи нейролептической психофармакотерапии выглядят впечатляющими по сравнению с лечебными технологиями, применявшимися в предшествующий период. С другой стороны, сравнение эффективности лечения в первой и второй половинах XX века (и вплоть до сегодняшнего дня) сослужило плохую службу, ясно видимую при ретроспективном анализе.

В-семнадцатых, широко распространена точка зрения, согласно которой все существующие нейролептики обладают одинаковой эффективностью, различаясь между собой в основном уровнем дозировок, вызывающих эквивалентное антипсихотическое действие, а также профилем побочных эффектов.

И, наконец, в качестве восемнадцатой особенности следует указать на усиление роли этико-деонтологического аспекта психофармакотерапии с необходимостью получения информационного согласия больного и строгого соблюдения юридических и этических норм.

Современная психофармакология характеризуется развитием нового направления – психофармакогенетика. **Фармакогенетика** – область медицинской науки, изучающая влияние наследственности на эффекты принимаемых лекарственных средств в организме человека, то есть роль генетических факторов в развитии фармакологического ответа. Существует большой массив межиндивидуальных различий в ответе на психофармакотерапию. Знание генетических особенностей пациента может помочь специалистам обеспечить персонализированную стратегию медицины, предсказывающей как ответ на лекарство, так и прогнозирующей риск развития нежелательных явлений на терапию. За последнее десятилетие фармакогенетика становится все более важной для клинической практики в психиатрии. Использование фармакогенетического тестирования может способствовать оптимизации психотропной терапии с наибольшей вероятностью успеха. В последнее время опубликовано много исследований, демонстрирующих улучшение исходов и уменьшение стоимости лечения пациентов с психическими расстройствами при применении фармакогенетического тестирования. Клиническая психофармакогенетика бесспорно является мощным инструментом оптимизации терапии на основе определения генетического профиля пациента. Генотипирование с годами становится все доступнее для клиницистов, что приведет в ближайшем будущем к увеличению количества и повышению качества проводимых в России фармакогенетических исследований психоневрологических препаратов. Многоцен-

тровой подход особенно важен, если принимать во внимание территориально-этнические особенности нашей страны. Только комплексные исследования позволят найти клинически значимые для различных этносов биомаркеры и внедрить их в практику на огромной территории нашей страны.

Зависимость эффекта от наследственных факторов

Помимо зависимости эффекта от пола естественно существует индивидуальная чувствительность. Все мы знаем, что одно и то же вещество, например, алкоголь, на разных людей действует по-разному. Доза, концентрация вещества, вызывающего один и тот же эффект у разных лиц может различаться в десятки раз. Такая разница может быть обусловлена и фармакокинетическими параметрами. Поэтому для изучения зависимости эффекта от наследственных факторов, применяется фармакогенетика. Обычно включается и изучение индивидуальных особенностей эффекта: выведены линии животных более или менее чувствительные к соответствующему действию препарата или даже реагирующие на один и тот же препарат различно. Например, в экспериментах показано, что чувствительность к этанолу и возможность развития алкоголизма зависит от скорости его метаболизма; есть линии крыс, устойчивые и предрасположенные к этиловому спирту. Животные последней группы в условиях свободного выбора из двух поилок выбирают ту, в которую налит разведённый алкоголь, а крысы первой группы предпочитают воду. По-видимому, учитывая близкое сходство биохимии животных, и у людей, помимо социальных, работают те же биологические механизмы. Известны регионы планеты, коренные жители которых более чувствительны к алкоголю; возможно, из-за этого там он не является элементом культуры и одним из продуктов питания. Есть регионы и целые страны, где у населения активность ферментов, участвующих в биотрансформации многих психотропных соединений, ниже, чем у европейцев, а многие вещества и растения, в которых они содержатся, не считаются наркотиками и с древних времён применяются просто как развлечение без катастрофических последствий. Показано, что у лиц с тревожно-мнительным характером уровень метаболизма психотропных препаратов обычно меньше, а, следовательно, и толерантность к этим лекарственным средствам чаще ниже. Также в экспериментах на крысах показано, что эти животные делятся на более тревожных и менее тревожных. У них разная концентрация («плотность») бензодиазепиновых рецепторов в мозге, и синтетические противотревожные бензодиазепины оказывают на них, естественно, разное по выраженности действие и в разных концентрациях: у кого-то снимается страх и повышается активность, а кто-то засыпает. У людей с дефицитом в крови фермента холинэстеразы, разрушающего миорелаксант дитилин, который применяется во время операций для расслабления мышц (миорелаксации), действие препарата продлено с 5—7 мин. до 6—8 ч. При другом наследственном заболевании, фенилкетонурии, резко усиливается действие адреналина и норадреналина, возрастает опасность адреналинового шока. Есть множество наследственных

заболеваний, при которых эффект ослабляется вплоть до исчезновения или препарат становится токсичным. При этом эффект лекарственного средства из-за каких-то генетических особенностей организма может изменяться качественно. Например, такие ненаркотические анальгетики, как кислота ацетилсалициловая и фенацетин, могут вызывать гемолиз крови.

Основные принципы психофармакотерапии

Современная психиатрия нацелена на изучение биологических механизмов психопатологических состояний. И в определенной мере успехи достигнуты в этом перспективном направлении. Однако вопрос о нейрохимической основе отдельных клинических проявлений по-прежнему остается неясным, и психофармакологическая терапия все еще в большой мере носит эмпирический характер. Клинический многолетний опыт демонстрирует значимость в получении терапевтических эффектов не только от химических свойств препарата, но и от особенностей его применения, психологического отношения больного и его родственников к проводимому лечению. Не следует сбрасывать со счетов соответствие выбора препарата клинической картине болезни, правильность режима его дозирования, способ введения и длительность терапевтического курса.

Наиболее приемлемым является подбор психотропных препаратов для пациентов, впервые попавших в поле зрения специалиста. В случае отсутствия эффекта в течение длительного периода, целесообразна отмена терапии на три-четыре дня (если это возможно). В дальнейшем проводится повторная оценка психического состояния пациента. Исключения составляют случаи субтерапевтических дозировок, когда эффект не достигается из-за неадекватных доз, повышение которых приводит к успеху.

Подбор терапии осуществляется с опорой на предыдущий опыт терапии пациента. Анамнестические сведения должны включать информацию об особенностях реакции больного. Вполне оправданно назначение лекарственных средств, которые были ранее эффективны.

Поскольку известно, что сочетание препаратов со сходным нейрохимическим влиянием приводит к усилению побочных эффектов, более правильным при необходимости комбинированной терапии считается применение препаратов с разным механизмом действия. Лишь резистентность больного к монотерапии оправдывает применение комбинации препаратов одного класса.

Неразрывность связей психической и соматической составляющих побуждает учитывать весь спектр лекарственных средств, принимаемых больным. Возникает вероятность изменения характера эффектов препаратов из разных групп, включая возникновение нежелательных последствий.

Режим дозирования психотропных препаратов зависит от фармакокинетических и фармакодинамических параметров. Основным из них является период полувыведения препарата, который определяет общую схему дозирования. Особенности каждого пациента требуют индивидуального подхода к терапии, поэтому режим приема препарата может быть различным у разных больных

и меняться в ходе лечения.

Поскольку нейрохимические механизмы мозга, определяющие мишени действия психотропных средств, обладают разной степенью инертности, скорость развития эффекта препаратов разных психофармакологических групп имеет существенные различия. Во многих случаях эффект развивается постепенно, в связи с чем частой ошибкой бывает преждевременная негативная оценка лечебного действия препарата.

Одним из наиболее сложных вопросов лекарственной терапии психических заболеваний является подбор адекватной дозы препаратов. Обычно в инструкциях по применению того или иного препарата приводятся общие сведения о так называемом терапевтическом окне, то есть диапазоне доз, которые в большинстве случаев оказывают лечебный эффект. Но следует иметь в виду, что эти сведения основаны на усредненных данных, полученных в результате многих клинических испытаний лекарственного вещества. Поэтому в реальных условиях доза препарата подбирается индивидуально с учетом специфических реакций больного. Необходимость плавного увеличения (титрования) суточных доз определяется свойствами препаратов, в частности спектром их побочных эффектов, и проводится под контролем изменений психического и соматического состояния больного. При использовании новейших препаратов с очень хорошей переносимостью этого можно не делать (лечение можно начинать со средних терапевтических доз).

Назначение больших доз или быстрое их повышение связано с развитием нежелательных явлений, таких как тяжелое психомоторное возбуждение или выраженные суицидальные тенденции. Необходимость использования высоких доз возникает и у больных с пониженной чувствительностью к терапии, что, однако, не всегда дает желаемый эффект.

В ряде случаев необходима замена используемых препаратов на средства с другим механизмом действия или использование взаимного потенцирования лекарственных средств при их комбинации.

Снижение дозы препаратов при достижении устойчивого терапевтического эффекта также должно производиться постепенно, так как резкие изменения дозировок могут привести к возникновению побочных явлений и ухудшению психического состояния пациента. Это явление называется синдромом отмены, который известен для психотропных средств всех фармакологических классов. На нейрохимическом уровне синдром отмены обусловлен внезапным изменением состояния нейротрансмиттерных систем, что приводит к дисбалансу их функции. Клинически он проявляется симптомами вегетативной дисфункции, акатизии, возникновением или усилением тревоги и нарушений сна. Кроме этих общих признаков синдром отмены имеет особенности, свойственные тому или иному классу препаратов. При внезапной отмене нейролептиков возможны обострения психотических симптомов, психомоторное возбуждение, а также усиление экстрапирамидальных побочных эффектов.

Для синдрома отмены антидепрессантов типичны развитие инверсии аффекта, нарастание раздражительности, а также немотивированная плаксивость. При резкой отмене транквилизаторов развиваются раздражительность, озлобленность, особенно выражены расстройства сна; характерно появление мучительно тяжелых ярких сновидений. Этот период терапии является для больного одним из наиболее опасных, когда требуется тщательное и регулярное наблюдение и правильное титрование доз. Исключения составляют особо тяжелые в терапевтическом отношении случаи, где в качестве лечебного приема используют метод «зигзага», или «отмены». Но из-за значительного риска, которому подвергается больной при этом способе лечения, а также благодаря существенному расширению арсенала психотропных средств, метод «зигзага» в настоящее время утрачивает свою актуальность и все реже используется в повседневной практике психиатра.

Только адекватная длительность терапии может привести к развитию устойчивого терапевтического эффекта и предотвратить ранний рецидив заболевания. Во многих случаях поддерживающие дозы препаратов больной должен принимать постоянно в течение многих лет.

Выделяют семь принципов психофармакотерапии (Таблица 1).

Таблица 1.

Принципы психофармакотерапии (по Яничак Ф. Дж. и др., 1997)

Принцип первый	Основопологающим является процесс постоянного уточнения клинико-диагностической оценки
Принцип второй	Психофармакотерапия сама по себе, как правило, является недостаточной для полного выздоровления
Принцип третий	Длительность лечения и время его начала в первую очередь определяются стадией заболевания
Принцип четвертый	При разработке плана лечебных мероприятий всегда следует взвешивать соотношение предполагаемой пользы и степени риска негативных последствий терапии
Принцип пятый	В каждом последующем болезненном состоянии первичный выбор препаратов для данного пациента определяется имеющимися анамнестическими сведениями (в том числе и семейным анамнезом) о переносимости определенных лекарственных средств этим больным
Принцип шестой	Очень важно, чтобы терапия была направлена на определенные, ключевые для данного психопатологического состояния симптомы и сопровождалась оценкой их динамики на протяжении всего курса лечения

Принцип седьмой	В процессе всего курса лечения необходимо наблюдать за возможным проявлением побочного действия лекарств. Подобный мониторинг часто предполагает лабораторные исследования, что обеспечивает контроль, как безопасности, так и оптимальной эффективности применяемых назначений
------------------------	---

Психофармакотерапия подтвердила свою действенность при купировании широкого спектра психических расстройств, однако сведение лечебной стратегии исключительно к фармакологическому воздействию существенно обедняет терапевтический потенциал. Интеграция психотерапевтических подходов позволяет не только расширить границы ремиссии, но и закрепить достигнутые результаты на уровне поведенческих паттернов. Так, у пациентов с паническим расстройством, осложненным агорафобией, медикаментозное подавление пароксизмальной тревоги часто не устраняет избегающего поведения, что делает необходимым подключение когнитивно-поведенческих техник. В спектре аффективной патологии тимоаналептическая терапия, дополненная психотерапевтическим сопровождением, демонстрирует более высокую скорость редукции симптоматики и устойчивость достигнутого состояния. Разумеется, на этапе острой мании психотерапевтическое вмешательство малопродуктивно ввиду невозможности установления продуктивного контакта, что диктует необходимость дифференцированного подхода к выбору методов на разных стадиях заболевания.

Ориентация на монометод в ущерб комплексному воздействию не отвечает современным представлениям о терапевтическом процессе. Алгоритм оказания помощи при психической патологии базируется на предварительной верификации состояния с последующей динамической оценкой эффективности избранной тактики. Подобная модель оставляет пространство для клинического маневра, поскольку данные рандомизированных испытаний, формирующих доказательную базу, не всегда экстраполируются на гетерогенную популяцию реальных пациентов. Последние, в отличие от строго отобранных когорт участников клинических исследований, характеризуются возрастной неоднородностью, коморбидной отягощенностью, сопутствующей соматической патологией и полипрагмазией, что существенно модифицирует ожидаемый ответ на терапию.

Указанные разночтения нашли отражение в процессе разработки международных клинических рекомендаций. В ходе дискуссий выявился дефицит убедительных данных, обосновывающих выбор терапевтической стратегии за пределами начального этапа алгоритма. Крайне ограниченное число исследований посвящено анализу причин неэффективности первого курса, тактике ведения резистентных форм или преждевременному прекращению терапии вследствие нежелательных явлений. Характерным примером служит ситуация

с паническим расстройством: несмотря на наличие обширной доказательной базы по имипрамину, экспертный консенсус сместился в сторону селективных ингибиторов обратного захвата серотонина еще до накопления достаточного массива контролируемых данных по этой группе. Итогом работы стала градация доказательств, где помимо предпочтений, основанных на клиническом опыте, фиксировался уровень обоснованности каждой позиции: от строгих контролируемых испытаний до отдельных наблюдений. Подобный подход актуализирует необходимость изложения клинической психофармакологии через призму реальной практики, опирающуюся, тем не менее, на верифицированные источники.

Вне стационарных условий доминирует поддерживающая стратегия, направленная на сохранение достигнутой стабилизации, редукцию резидуальной симптоматики и углубление ремиссии. Не менее значимой задачей выступает содействие адаптации пациента к изменившемуся в связи с заболеванием жизненному контексту. Пролонгированное сопровождение во многих случаях позволяет минимизировать риск госпитализаций и избежать дополнительной психотравматизации, связанной с помещением в специализированное учреждение.

Купирующая тактика ориентирована на расстройства, демонстрирующие высокую чувствительность к психофармакотерапии. Целевой установкой здесь выступает максимально полное нивелирование продуктивной симптоматики с выходом в устойчивую ремиссию.

Корригирующее вмешательство востребовано преимущественно при тяжелых астенических состояниях и личностных расстройствах, склонных к частым декомпенсациям. Речь идет о таких формах, как зависимое, истерическое с преобладанием конверсионно-ипохондрической симптоматики, тревожно-уклоняющееся расстройство, а также сенситивные варианты шизоидного спектра.

Стабилизирующая терапия, в отличие от купирующей, не ставит задачу тотальной редукции психопатологии. Ее смысл заключается в фиксации достигнутого уровня функционирования с применением средних или низких дозировок. Подобный подход оправдан при вялотекущих невротических и паранойяльных состояниях пограничного регистра, малопрогredientных формах шизофрении, а также на этапах закрепления эффекта при неблагоприятной динамике процесса.

Феномен «вращающихся дверей» в психиатрии отражает ситуацию, при которой терапевтический эффект носит транзитный характер, а отсутствие системной поддерживающей работы провоцирует череду повторных госпитализаций. Подобная цикличность усугубляет прогноз и снижает качество жизни пациента, замыкая его в круговороте краткосрочных улучшений и последующих срывов.

Применение психофармакотерапии

1. Назначение психотропного препарата предполагает обязательное соблюдение полноценного терапевтического курса с использованием клинически обоснованных дозировок на протяжении всего необходимого периода. Именно недостаточная длительность приема и неверно подобранная доза, а не ошибочность диагностических выводов, в подавляющем большинстве случаев обуславливают отсутствие ожидаемого эффекта от антидепрессивной терапии. Пренебрежение этим правилом впоследствии вынуждает клинициста вновь возвращаться к уже апробированному, но не раскрывшему свой потенциал средству.

2. Важнейшим элементом ведения пациента является прогнозирование возможных нежелательных реакций и заблаговременное информирование о них. В зависимости от природы побочного эффекта избирается дифференцированная стратегия: в одних ситуациях достаточно разъяснительной беседы и психологической поддержки (например, при появлении сухости слизистых), в других — требуется назначение корректирующих средств (в частности, для купирования нейролептического паркинсонизма), и лишь при развитии серьезных осложнений (таких как интерстициальный нефрит на фоне приема лития) ставится вопрос о немедленной отмене терапии. Крайне важно донести до сведения пациента, что некоторые негативные проявления могут имитировать симптомы основного заболевания (к примеру, акатизия, индуцированная нейролептиками, нередко ошибочно воспринимается как психомоторное возбуждение, а акинезия — как проявление кататонического ступора).

3. Оптимизация режима дозирования в сторону его максимального упрощения преследует две ключевые цели: повышение приверженности пациента лечению и минимизацию риска нежелательных лекарственных взаимодействий. Комплаенс значительно возрастает при переходе на однократный или двукратный прием (например, солей лития) вместо более дробных схем, а также при открытом обсуждении с пациентом прогнозируемой продолжительности терапии, ожидаемых результатов и его субъективных жалоб. Лица, страдающие психотическими расстройствами, когнитивными нарушениями или выраженной заторможенностью, зачастую не способны самостоятельно соблюдать предписанный режим и требуют постоянного контроля со стороны окружающих.

4. Титрация дозы должна осуществляться по принципу достижения минимальной эффективной концентрации, релевантной для конкретной фазы патологического процесса. Данный подход особенно актуален при курации психотических состояний, поскольку потребность в антипсихотической нагрузке динамически меняется. Так, в период манифестации или обострения шизофренического процесса дозировки нейролептиков, необходимые для редукции острой симптоматики, существенно превышают те, что используются на этапе поддерживающей и противорецидивной терапии.

5. Геронтологическая практика требует соблюдения особой осторожности: инициальные дозы подбираются значительно ниже стандартных, а интервалы между их корректировками удлиняются. Это продиктовано замедлением фармакокинетических процессов, из-за чего период достижения равновесной концентрации действующего вещества в организме пожилого человека существенно возрастает.

6. Система динамического мониторинга состояния пациента представляет собой непрерывный процесс, включающий многофакторный анализ: объективную оценку терапевтического ответа, своевременное выявление и коррекцию побочных явлений, учет влияния психотравмирующих событий, диагностику коморбидной соматической и психической патологии, контроль лабораторных показателей и, как следствие, гибкую коррекцию первоначально выбранной терапевтической схемы.

Прекращение психофармакотерапии

1. Продление терапевтического курса, не демонстрирующего должной результативности, сопряжено с риском кумуляции лекарственных средств в организме, формированием нежелательных побочных эффектов и неоправданным увеличением финансовой нагрузки. В ряде клинических ситуаций обоснованным является назначение комбинаций препаратов. Однако при подтверждении отсутствия показаний к дальнейшему лечению фармакотерапия подлежит обязательной отмене. объективная оценка эффективности вмешательства может быть затруднена, в особенности если специалист не фиксировал динамику целевых симптомов с момента инициации терапии.

2. Несмотря на наблюдающийся убедительный терапевтический ответ, решение о завершении приема психотропных средств преимущественно детерминируется характером течения основного патологического процесса. Отмена препаратов должна проводиться ступенчато, с целью минимизации риска возникновения синдрома отмены. Важное дифференциально-диагностическое значение имеет разграничение следующих состояний: симптомов рикошета (характерны для быстродействующих бензодиазепинов, носят транзиторный, хотя порой и интенсивный характер); рецидива (возобновление первичной симптоматики на продолжительный срок); и истинного синдрома отмены (возникновение новых, специфичных для конкретного фармакологического агента симптомов). Как правило, пролонгированная превентивная терапия показана при хронических и рекуррентных расстройствах, а также при манифестации заболевания в инволюционном периоде.

Лекарственные взаимодействия психотропных препаратов

Значительная часть пациентов психиатрического профиля получает комбинированную фармакотерапию. Подобная практика, с одной стороны, отражает тенденцию к расширению применения психотропных средств (особенно в общемедицинских учреждениях), а с другой — обусловлена необходимостью комплексного воздействия на резистентные и полиморфные психопатологиче-

ские структуры для достижения максимально выраженного и устойчивого клинического ответа. Назначение препаратов из различных фармакологических категорий позволяет адресно влиять на гетерогенные психические нарушения и преодолевать терапевтическую резистентность к монотерапии. частота полипрагмазии в психиатрии высока: по разным данным, от 80% до 90% пациентов, как проходящих стационарное лечение, так и наблюдающихся амбулаторно, одновременно принимают два или более психотропных средства.

Не всегда выбор в пользу нескольких препаратов является следствием недостаточной компетенции врача или завышенных ожиданий от терапии; зачастую он диктуется сугубо клинической необходимостью. К числу весомых аргументов в пользу комбинированного подхода относятся:

- наличие коморбидных состояний (к примеру, одновременное течение депрессивного эпизода и панического расстройства);

- парциальная редукция симптоматики на фоне приема основного средства (требуется дополнительная коррекция инсомнии, тревожных проявлений, апатии, психомоторного возбуждения, агрессивных вспышек или суицидальных мыслей);

- аугментация с целью усиления терапевтического потенциала базового препарата при его недостаточной эффективности (например, комбинация антидепрессанта с солями лития);

- необходимость быстрого купирования острых симптомов на период, пока не разовьется полное действие основного лекарственного средства с отсроченным эффектом (так, к литию добавляют нейролептик для контроля маниакального возбуждения, а к антидепрессанту — бензодиазепины для быстрого снижения тревоги);

- лечение острой фазы заболевания (в частности, сочетание антидепрессанта с нормотимиком при терапии депрессивной фазы биполярного расстройства);

- коррекция нежелательных явлений основной терапии (например, применение холинолитиков для нивелирования экстрапирамидных расстройств, вызванных нейролептиками);

- проведение кросс-титрации в период замены одного психотропного препарата на другой.

В подавляющем большинстве приведенных клинических ситуаций полипрагмазия является вполне оправданной мерой, соответствующей актуальным отечественным и международным клиническим рекомендациям и протоколам лечения.

Прочие вопросы психофармакологии

1. Для обеспечения полноценного клинического мониторинга при лечении осложненных состояний требуется детальная фиксация динамики соматического и психического статуса на всех этапах терапевтического вмешательства. В документации необходимо отражать стартовые показатели, их трансформацию под влиянием медикаментов, а также спектр нежелательных явлений. Ключевое значение приобретает тщательное документирование маркеров су-

ицидальных тенденций и вероятности развития отсроченных экстрапирамидных расстройств. В историю болезни или амбулаторную карту вносится подтверждение того, что пациент корректно интерпретирует цели предлагаемой терапии, взвешивает ее потенциальные угрозы и преимущества, информирован об иных терапевтических стратегиях и осознает последствия отказа от лечения. При наличии неясностей специалист инициирует процедуру привлечения близких родственников к обсуждению тактики фармакотерапии, заручившись согласием больного. Исключением являются ситуации, когда пациент пребывает в бессознательном состоянии или остром психотическом эпизоде — здесь допускается инициация лечения без его непосредственного согласия, но при строгом соблюдении действующего законодательства.

2. Определяющим фактором при назначении лекарственной терапии выступает комплексная оценка экономической целесообразности, базирующаяся на анализе соотношения стоимости и клинической результативности. Медикамент, демонстрирующий на начальном этапе кажущуюся финансовую доступность, в отдаленной перспективе способен обнаружить экономическую несостоятельность из-за недостаточной терапевтической отдачи или ухудшения параметров повседневной жизнедеятельности пациента. Напротив, высокая начальная стоимость может быть полностью оправдана при достижении устойчивой ремиссии, минимизации побочных проявлений и сокращении числа госпитализаций. В ситуациях, когда сравниваемые лекарственные средства характеризуются идентичными показателями эффективности и профилем безопасности, преимущество получает препарат с меньшей рыночной ценой.

3. Следует отметить влияние средств массовой информации в агрессивной рекламе лекарственных средств. Зачастую данная ситуация побуждает пациентов назначать препараты самостоятельно. Что, безусловно, подрывает имидж врача.

Контрольные вопросы

1. История психофармакологии и психофармакотерапии.
2. Вклад отечественных ученых в развитии психофармакологии.
3. Перспективы развития психофармакогенетики.
3. Основные принципы психофармакотерапии.
4. Принципы психофармакотерапии по Ф. Дж. Яничак.
5. Условия прекращения психофармакотерапии.
6. Правовые аспекты применения психофармакотерапии.
7. Социально-экономические аспекты, определяющие эффективность психофармакотерапии.
8. Особенности психологического взаимодействия клинического психолога и врача с пациентом.
9. Принципы ведения медицинской документации по назначению психотропных препаратов.
10. Роль клинического мониторинга при назначении психотропных средств.

ГЛАВА 2. ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА: КЛАССИФИКАЦИЯ, СВОЙСТВА, ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ

В методологическом отношении клиническую фармакологию подразделяют на два основных раздела: общую и частную. *Общая фармакология* изучает биологические и нейрохимические закономерности воздействия веществ на организм, способы их введения, распределение, фармакодинамику, а также зависимость эффекта от дозы, возраста, индивидуальных особенностей (фармакогенетика) и одновременного влияния других химических соединений. *Частная фармакология* рассматривает эффекты конкретных лекарственных классов и групп, а также области их медицинского применения.

Лекарственное средство — это не только химическое вещество для лечения. Оно должно соответствовать ряду критериев, ключевым из которых является эффективность. Несмотря на очевидность этого требования, на практике ситуация часто складывается неоднозначно. Например, в рекламе достоинства одного препарата нередко подаются как уникальные, превосходящие все существующие аналоги. При этом другие средства, рекламируемые следом, позиционируются столь же исключительными. Законодательство не запрещает продвижение безвредных препаратов, но и не обязывает гарантировать абсолютную достоверность представляемой информации. Бывает и так, что лекарство, громко разрекламированное на старте, впоследствии оказывается малоэффективным: оно не вызывает токсических реакций, однако ожидаемого терапевтического действия не наблюдается. Как правило, производство таких препаратов прекращается в связи с появлением более совершенных конкурентных средств.

Следующий критерий для лекарственного средства — его коммерческая составляющая. Будучи товаром, препарат должен окупаться и приносить прибыль. По доходности фармацевтический рынок занимает второе место после рынка военно-промышленных технологий. Порою складывается парадоксальная ситуация. Нередко интерес представляют дешевые препараты, а, следовательно, они более доступные и приносят большую прибыль. С позиции медицины эта категория средств может уступать в эффективности, однако ее применение позволяет охватить значительную долю пациентов. Предположим, что более дорогим препаратом с высокими показателями эффективности воспользуются лишь 10% пациентов. В то время с помощью дешевого препарата специалисты добились у 50% больных положительные результаты. Иными словами, менее эффективным, но более дешевым лекарством воспользовались в пять раз больше больных.

Доступность лекарственного средства большому числу потребителей, составляющих значительную часть населения государства, определяется социальным критерием.

Лекарственный препарат и как средство для лечения, и как товар должен быть удобен для пользования. Поэтому это средство применяют в виде лекарственной формы. Несколько миллиграммов активной субстанции обычно неудобны для применения. Их нужно во что-то поместить. Если мы принимаем препарат через рот, а это наиболее удобный и потому наиболее распространенный способ введения лекарства, используются таблетки, капсулы, пилюли, в которые помещается биологически активное вещество. Для инъекционной формы (для укола) лекарство должно растворяться в растворителе, а полученный раствор помещают в ампулу. Наконец, возможно нанесение на поверхность кожи, слизистой оболочки. В этом случае нужно, чтобы биологически активное вещество было растворено, взвешено в эмульсии или креме. Таким образом, для различных способов применения, для разных способов введения нужны разные лекарственные формы. Препараты можно готовить в аптеке, но наиболее прогрессивным является применение лекарственных форм промышленного производства. Узнать характеристики лекарственных средств, в том числе и их названия, можно в справочниках.

Как упоминалось ранее изобретение, разработка лекарственных форм, разработка технологий производства требует больших затрат. Иногда лекарственное средство по объективным причинам не может иметь низкую стоимость. Однако, если оно является высокоэффективным и социально важным, тогда его создание может быть реализовано за счет государственных субсидий. В данном случае гуманистические решения правительства диктует рынок. Все эти факторы учитываются фармацевтическими компаниями при выборе направления исследований, и рассчитывается экономическая составляющая. Экономический аспект изучает новая отрасль фармакологии **фармакоэкономика**. При экономической оценке эффективности препарата определяют, во-первых, терапевтическую эффективность, во-вторых, безопасность, в-третьих, стоимость. Результатом таких исследований становится включение тех или иных препаратов в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств и в протоколы ведения больных.

Общие требования к оценке эффективности лекарств утверждаются приказом Минздрава РФ. При такой оценке используются:

- 1) анализ стоимости болезни (лечения), то есть сумма всех затрат при ведении больного при той или иной схеме лечения;
- 2) анализ минимизации затрат на альтернативные методы лечения при их одинаковой эффективности;
- 3) анализ «затраты — эффективность» (затраты на единицу эффективности, например, на один год продленной жизни) — рассчитывается коэффициент приращения затрат. После сравнения всего отбирается «доминирующая альтернатива» — вариант, который не только эффективнее, но и дешевле.

Анализ соотношения «затраты — полезность» позволяет оценить не только количественные, но и качественные результаты лечения, например, качество

жизни (совокупность физических, психологических и социальных показателей, отражающих течение жизни) в период болезни и лечения. Для каждого заболевания имеются стандартные опросники. В клинико-экономическом анализе полезности лечения используют специальные утилитарные показатели. Наиболее распространен QALY (quality adjusted life years), характеризующий годы сохраненной качественной жизни.

Фармацевтические компании, при планировании клинических исследований, используют коэффициент «затраты — полезность». Анализ соотношения «затраты — выгода» в денежном выражении применяют очень редко.

Лекарства выписываются на рецептах. *Рецепт* — это письменное обращение врача или фельдшера в аптеку об отпуске лекарственных средств в определенной лекарственной форме и дозировке с указанием дозы и способа его употребления. Рецепт является медицинским и юридическим документом и служит единственным основанием для отпуска из аптек большинства лекарств. В случае бесплатного отпуска или отпуска на льготных условиях рецепт — еще и денежный документ. Существуют средства, отпускаемые без рецепта. Однако реализуется плавный переход на возможность приобретение препаратов только по официальному документу, то есть по рецепту.

Лекарственная форма включает в себя: (1) биологически активную субстанцию; (2) наполнитель; (3) стабилизатор.

Биологически активная субстанция — это биологически активное вещество. *Наполнитель* — это вещество, в которое впрессовывается или в котором растворяется, взвешивается биологически активная субстанция. Мы привыкли к таблеткам из CaCO₃. Можно делать капсулы с таким же или другим наполнителем и стенками, растворяющимися через определенное время или при определенной pH. То есть капсулы, дольше сохраняющие активную субстанцию в организме в нетронутым виде или выпускающие ее только в желудке (кислая pH) или тонком кишечнике (щелочная pH) и спасающие эффект этой субстанции, разрушающейся при «неправильной» pH. *Стабилизатор* — вещество, замедляющее процессы разрушения препарата и таким образом продлевающее срок его годности и увеличивающее возможную длительность хранения, что крайне необходимо для лекарства как товара. Срок хранения указывается на коробке с препаратом, пластинках с таблетками, на флаконах, ампулах и т. п. Указывается дата изготовления и предельный срок годности. Кроме того, в лекарственной форме могут применяться сразу несколько активных субстанции уже известных препаратов, но в дозах, мало эффективных при использовании каждого из этих препаратов по отдельности, или вещества, замедляющие разрушение активной субстанции в организме и продлевающие длительность эффекта препарата (продолжающие эффект).

Различают твердые, жидкие и мягкие лекарственные формы. Твердые лекарственные формы наиболее употребительны. Они наиболее удобны для приема, хранения и транспортировки. Большинство твердых лекарственных

форм выпускается в виде таблеток и драже, а среди них наиболее распространёнными являются таблетки. Они обычно имеют вид округлых или овальных пластинок с плоской или двояковыпуклой поверхностью. Для изготовления таблеток используются специальные автоматы, предназначенные для прессования медикаментов. Кроме лекарственных веществ в состав таблеток входят вспомогательные вещества — крахмал, сахар, натрия гидрокарбонат, раствор желатина, какао, вода и др. Таблетки могут быть покрыты оболочками. Для их изготовления применяют пшеничную муку, крахмал, сахар, какао, пищевые краски и лаки и др. Драже получают путем многократного наслаивания (дражирования) лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы, поэтому драже имеет форму шариков. Так же, как и таблетки, драже может быть покрыто оболочкой, в состав которой входит краска. Порошки также являются одной из основных твердых лекарственных форм. Они обладают свойством сыпучести. В этой форме можно выписывать твердый лекарственный препарат, если отсутствуют необходимые таблетки и драже. Порошки можно приготовить самостоятельно. Если они обладают неприятным запахом, вкусом, раздражающими свойствами, их заключают в желатиновые или крахмальные капсулы. В желатиновых капсулах вводят также жидкие лекарственные вещества. Желатиновые капсулы бывают мягкие или эластичные, твердые и с крышечками. В фармацевтической промышленности изготавливают желатиновые капсулы, которые устойчивы к действию желудочного сока и распадающиеся только в кишечнике. Можно использовать капсулы не из желатина, а из специальных полимеров. Крахмальные капсулы (облатки) готовят из крахмала и пшеничной муки. Они имеют вид плоских цилиндрических чашечек с крышечками. В медицине, кроме основных твердых лекарственных форм — таблеток, драже и порошков, используют также карамели, пастилки, лекарственные карандаши, гранулы, пилюли и др. Гранулы — это твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения (через рот) в виде крупинок шарообразной, цилиндрической или неправильной формы, содержащих биологически активное и вспомогательные вещества. Гранулы изготавливаются промышленным путем. Пилюли — дозированная лекарственная форма в виде шариков массой 0,1—0,5 г, содержащих биологически активные и вспомогательные вещества. Изготавливаются пилюли в аптеках ручным способом.

К жидким лекарственным формам относятся растворы, настои, отвары, настойки, экстракты, слизи, эмульсии, суспензии, микстуры. Лекарственное вещество, растворимое в растворителе для получения данной лекарственной формы, может быть как твердым, так и жидким. В качестве растворителя может выступать не только вода, но также спирт или масло. Сюда же относятся и эмульсии «нано-частиц», на поверхности которых для лучшего проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) адсорбируется биологически активное вещество или уже известный препарат, самостоятельно не проникающий через барьер. Если препарат в данной форме долго не сохраняется, на-

пример, настои и отвары, то его готовят только в аптеке непосредственно перед выдачей в количестве, необходимом не более чем на три-четыре дня. К жидким лекарственным формам, можно было бы отнести и инъекционную форму, поскольку при таком введении все препараты должны быть жидкими. Но основное требование к инъекционной форме — не текучесть, а стерильность. Существуют методы и стандарты стерилизации, невозможность преодоления которых не раз оказывалась непреодолимым барьером для инъекционных форм новых препаратов. А в герметично закрытом флаконе или ампуле препарат может храниться в виде порошка, который растворяют непосредственно перед инъектированием.

Мягкие лекарственные формы — это мази, пасты, линименты и суппозитории. Мазь используют для наружного применения; получают путем смешения лекарственных веществ с формообразующими веществами (мазевыми основами), например, с вазелином. Пасты — это разновидность мази. В пасте больше, чем в мази, порошкообразных веществ, поэтому она гуще. Линименты — это жидкие мази. Они представляют собой однородные массы в виде густых жидкостей или студнеобразных масс. Суппозитории при комнатной температуре имеют твердую консистенцию, они расплавляются при температуре тела. Различают суппозитории ректальные (свечи) и вагинальные. Вагинальные суппозитории содержат биологически активное вещество только для местного действия, а свечи могут содержать вещества и для общего действия. В прямой кишке или во влагалище суппозиторий расплавляется, слегка растекается, и вещество, заключенное в нем, оказывает действие. Помимо этих мягких лекарственных форм могут быть использованы также кремы, пластыри, лекарственные палочки (бужи). Таким образом, лекарственный препарат существует в соответствующей лекарственной форме. Фармацевтической компании помимо огромных затрат на открытие, изобретение биологически активного вещества, необходимо дополнительно инвестировать финансы на разработку лекарственных форм, как правило нескольких. Что затрудняет либо полностью останавливает выпуск лекарственного средства.

У фармацевтических компаний есть право изготавливать препараты по своим, фирменным, технологиям, сохраняя состав компонентов и последовательность их применения в секрете. С этой целью патентуются не только биологически активные вещества, но и лекарственные вещества, препараты и лекарственные формы. Иногда конкурирующая фирма может иметь патент на биологически активное вещество, что недостаточно без технологии изготовления из него лекарства. Поэтому у разных компаний одни и те же препараты получают по-разному, их популярность также различна. Чтобы не создавать методологическую путаницу, некоторые компании патентуют и название препарата. В этой связи поиск лекарственного средства осуществляется по общему международному названию. Такие «препараты-двойники», имеющие несколько названий, называются дженериками. Например, всем нам привычный

аспирин на самом деле называется «кислота ацетилсалициловая». Это общее международное название препарата. А аспирин — фирменный синоним, также как более 16 других названий.

Лекарственное средство, оказывая основное действие, не должно в эффективных дозах быть токсичным, наносить вред организму. Побочное действие в эффективных дозах должно быть минимальным, хотя часто один и тот же препарат в разных случаях применяют с разными целями: в одних ситуациях как основное действие рассматриваются одни его эффекты, в других — другие (т.е. основное и побочное действия можно поменять местами в разных случаях).

Новое лекарственное вещество получают путем: 1) химического синтеза; 2) получения и выделения веществ из готового сырья растительного, животного происхождения и из минералов; 3) выделения веществ, являющихся продуктами жизнедеятельности низших организмов (грибов, микроорганизмов), и создаваемых путем биотехнологии (клеточной и генной инженерии). С помощью химического синтеза воспроизводят биогенные вещества, образующиеся в живых организмах, — медиаторы, гормоны, аминокислоты и др. Ищут структурные аналоги-агонисты и антиметаболиты (антагонисты естественных метаболитов). Структурные аналоги-агонисты — это соединения, структурно сходные с биогенными веществами, но обладающие превосходящим биологическим действием, меньшей токсичностью, иначе они не будут необходимы, их всегда будут заменять биогенные вещества. Антиметаболиты — это также структурные аналоги биогенных веществ, но обладающие противоположным эффектом. Направленный синтез может вестись на основе изучения структуры субстрата, с которым будет взаимодействовать лекарственное вещество. Например, рецепторы, с которыми связываются медиаторы или гормоны. Для одного подтипа рецепторов нужен один препарат, для другого подтипа — другой. Можно синтезировать предшественников биологического вещества, таким образом, усиливая его естественный синтез, т.е. создавать пролекарства. Можно добавлять ингибитор синтеза или разрушения вещества, понижая или повышая его концентрацию в организме таким способом, а не вводя само это вещество в качестве биогенного лекарственного препарата, т.е. можно воздействовать на фермент, участвующий в метаболизме вещества. Эмпирическим путем до сих пор случайно находят биологически активные вещества. Например, действие тетурама (антабуса), используемого при лечении алкогольной зависимости, обнаружено в связи с применением тетурама в промышленности при производстве резины. Более или менее активные вещества находят среди массы вновь синтезированных веществ путем стандартного тестирования («скрининга», от англ. screen — просеивать). Для скрининга существуют стандартные наборы тестов. Они описаны в руководствах и справочниках. Наиболее удачным современным отечественным руководством можно считать «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ».

Скрининг — очень трудоемкий путь поиска лекарственных веществ. Он менее эффективен, чем целенаправленный синтез. Однако иногда приходится обращаться к скринингу, особенно если исследуется новый класс химических соединений, и их свойства, исходя из структуры, прогнозировать трудно. Новым лекарственным препаратом может быть не только новое лекарственное вещество, но и прежнее лекарственное вещество в новой лекарственной форме, позволяющей достичь другого лечебного эффекта. Так, создание инъекционной формы позволяет ускорить время доставки лекарственного вещества к мишени. Адсорбирование лекарственных веществ на поверхности «нано-частиц» позволяет провести эти вещества через ГЭБ, т. е. «нано-частицы» играют роль транспортной системы, проводящей через барьер вещества, обычно не проникающие через него.

Эффекты потенциальных лекарственных веществ исследуются в норме и в патологических состояниях, в которых их предполагают применять (экспериментальная фармакотерапия). Многие патологические состояния в эксперименте трудно воспроизвести. Существующие экспериментальные модели редко полностью соответствуют клиническим патологиям. Наибольшие трудности возникают при создании модели для психиатрии: нервно-психические заболевания людей практически не наблюдаются у животных. Тем не менее, даже в этих случаях, экспериментаторы пытаются как-то имитировать условия, наблюдаемые в клинике: повышение уровня дофамина в мозге при шизофрении, снижение судорожного порога, уменьшение концентрации ГАМК и повышение содержания глутамата при эпилепсии, изменение функционирования системы эндогенных опиоидов, серотонинергической системы, наркотические зависимости, галлюцинации и др. Безусловно, представляется сомнительным определение расстройств восприятия у животных. В тоже время методики позволяют воспроизвести, например, у грызуна ряд признаков, наблюдаемых и у больных шизофренией. Устранение каким-то веществом этих признаков у мыши и крысы позволяет нам надеяться, что вещество будет эффективно и при лечении людей. Если на основании экспериментальных исследований на животных какое-то соединение отбирают в качестве потенциального лекарственного вещества, материалы этих исследований передают в Фармацевтический комитет Министерства здравоохранения (МЗ) РФ. Этот комитет состоит из экспертов разных специальностей (преимущественно из фармакологов и клиницистов). В случае положительного решения фармкомитета по проведенным экспериментальным исследованиям, соединение или потенциальный препарат передают в специализированные клиники, имеющие опыт исследования лекарственных веществ. Этот этап исследований проводят клинические фармакологи, изучающие фармакокинетику (всасывание, распределение, метаболизм и выведение) и фармакодинамику (эффективность) вещества на человеке. На основе полученных данных они разрабатывают наиболее эффективные и безвредные методы применения будущего лекарственного пре-

парата. На стадии клинических испытаний обычно исследуются уже не биологически активные вещества, как в начальных экспериментальных работах, а предполагаемые лекарственные формы. Перед клиническими испытаниями они должны быть испытаны в экспериментах на животных, т.е. лекарственная форма должна пройти те же испытания, что и исходная биологически активная субстанция, и подтвердить свою активность. Технически эти испытания уже не сложны, но требуют времени, больших материальных затрат для повторения экспериментов. При клиническом испытании исследуемое вещество изучают на значительном контингенте больных. Во многих странах этому часто предшествует исследование на здоровых испытуемых — на добровольцах. Важно, чтобы каждое новое вещество сравнивалось с хорошо известными препаратами той же группы, т.е. с эталонными препаратами: например, в классе наркотических анальгетиков с морфином. В современных клинических испытаниях используют объективные методы, позволяющие количественно оценить эффект вещества. При этом используют множество методик — комплексность исследования является отличительной чертой современных клинических испытаний. При некоторых испытаниях, когда значительную роль в эффекте препарата может играть элемент внушения, применяют плацебо. *Плацебо* — это лекарственная форма, по виду (форме, размеру, цвету), вкусу, запаху и другим внешним свойствам идентичная лекарственному препарату, но без биологически активной субстанции. При «слепом контроле» плацебо и лекарственный препарат чередуют в неизвестной для больного последовательности. Только лечащий врач знает, когда что дается пациенту. Однако врач вольно или невольно может быть заинтересован в исходе испытаний и каким-то образом подсознательно подавать знак больному о том, где препарат, а где плацебо. Поэтому более объективным контролем считается «двойной слепой контроль», когда ни врач, ни больной не ориентированы в том, где плацебо, а где препарат. Только третье лицо, другой врач или заведующий отделением, знает, что где. Это третье лицо может не встречаться с лечащим врачом, а тем более с пациентом. Клинические исследования новых веществ проводятся с соблюдением определенных этических принципов. Так, необходимо согласие пациентов на включение их в программу исследований, т.е. испытания проводятся только на добровольцах. Нельзя проводить испытания на детях, на беременных женщинах. Обычно исключаются больные с психическими заболеваниями, но это не касается больных, на лечение которых и направлено созданное вещество. Клиническое испытание проводится не однократно, пусть и длительно, как это может показаться из вышеизложенного, и обычно проходит несколько фаз. В большинстве стран таких фаз четыре. Каждая последующая фаза проводится в случае успешного завершения предыдущей фазы, показавшей эффективность и нетоксичность вещества.

Первая фаза. Проводится на небольшой группе здоровых добровольцев. Устанавливают оптимальные дозировки, которые вызывают желательный эф-

фект. Часто проводятся фармакокинетические исследования, касающиеся всасывания веществ, периода их полужизни, метаболизма.

Вторая фаза. Проводится на небольшом количестве больных (100—200 пациентов) с тем заболеванием, для лечения которого предлагается исследуемое вещество. Детально исследуется фармакокинетика, фармакодинамика (набор эффектов), включая плацебо, регистрируются побочные эффекты. Эту фазу рекомендуется проводить в специализированных клинических центрах.

Третья фаза. Клиническое испытание на большом контингенте больных (до нескольких тысяч наблюдений). Подробно изучается эффективность, включая двойной слепой контроль, и безопасность вещества. Отдельно рассматриваются побочные эффекты, в том числе аллергические реакции, и токсичность препарата. Проводится сопоставление с другими препаратами этой группы. Если результаты испытаний положительны, материалы представляются в официальную организацию, которая дает разрешение на регистрацию и выпуск препарата для практического применения. В Российской Федерации такой организацией является Фармацевтический комитет МЗ РФ, решения которого утверждаются Министерством здравоохранения.

Четвертая фаза. Широкое исследование препарата на максимально большом количестве больных. Наибольшее внимание уделяется побочным эффектам и токсичности, требующим длительного, тщательного и масштабного наблюдения. Оцениваются отдаленные результаты лечения. Все эти данные объединяются в специальный отчет и направляются в ту организацию, которая давала разрешение на выпуск препарата.

Таким образом, от первой к четвертой фазе испытаний объем исследований постепенно расширяется, что позволяет максимально снизить риск отрицательного воздействия испытываемого препарата на больного, более тщательно определить показания и противопоказания к его применению и найти оптимальный режим его использования. Иногда для получения еще более исчерпывающей информации о препарате прибегают к международным исследованиям одновременно во многих центрах. Качество препаратов, выпускаемых промышленным путем, обычно оценивают с помощью химических и физико-химических методов, указанных в Государственной фармакопее. Если строение вещества неизвестно или химические методики недостаточно чувствительны, то прибегают к биологической стандартизации. Это определение активности веществ на биологических объектах по наиболее типичным эффектам. Так, например, оценивают препараты гормонов. Активность выражают в условных единицах действия (ЕД). Для сравнения используют стандарт, имеющий постоянную активность. Методы биологической стандартизации и вещества, для которых они обязательны, также указаны в Государственной фармакопее. Следовательно, исходя из всего вышесказанного, лекарственным препаратом может быть не любое эффективное («полезное») вещество, а только прошедшее официальные испытания и разрешенное к применению в качестве лекарствен-

ного препарата. Это разрешение можно считать юридическим критерием лекарственного средства. Помимо затрат на открытие и изобретение лекарственного вещества, а затем на создание лекарственной формы, фармацевтическая фирма вынуждена будет оплатить многоступенчатые клинические испытания. На каждой фазе возможен негативный результат, все предыдущие затраты окажутся излишними, финансово-экономический риск по мере разработки препарата возрастает. Изначально при многократных вложениях лекарство получается очень дорогим, и его создание датируется каким-либо образом с таким расчетом, чтобы будущая прибыль вернула эти вложения. В противном случае компания не берется за новый препарат. Исходя из этого, можно утверждать, что лекарственное средство имеет, по крайней мере, четыре критерия: 1) медицинский — препарат должен быть эффективен; 2) юридический — препарат должен быть утвержден правительством страны; 3) экономический — производство и распространение препарата должно приносить прибыль; 4) социальный — в препарате должна нуждаться значительная часть населения страны.

В наиболее широком понимании **плацебо** — это любой компонент лечения, который намеренно используется ввиду его неспецифического, психологического или психофизиологического действия или который используется ради его ожидаемого, но неизвестного больному и врачуемому направленного неспецифического влияния на больного, симптом или болезнь. Из этого определения следует, что всякое лечение, все медицинские процедуры — плацебо. То есть это любая деятельность, проводимая с каким-нибудь средством или без него и направленная на выздоровление больного. Иными словами: это — препарат или вещество, даваемое для удовлетворения символической потребности пациента в лекарстве или применяемое в качестве контроля в исследованиях истинной эффективности лекарственного средства.

Большинство наиболее ранних приемов лечения, известных из исторических источников, были плацебо, например, лекарства растительного и животного происхождения. Самым дорогим лекарством за всю историю медицины считается рог носорога. В качестве лекарства он использовался с IV в. до н.э. вплоть до XVII столетия. В расцвете популярности одна доза стоила в пересчете на современные деньги 250 000 \$ США. Высоко ценилось также в средние века сердце льва. Считалось, что английский король Чарльз Второй (XVII в.) за 19 лет царствования с помощью своего «королевского касания» излечил 90 798 человек.

Внешне форма плацебо имитирует заменяемую лекарственную форму. Для фабричного изготовления плацебо используют чаще всего крахмал, тальк, каолин, мел; для растворов — физиологический раствор (0,9% NaCl). Плацебо может быть простым (или стандартным), когда имеется один из названных выше наполнителей, и сложным, когда плацебо содержит дополнительные ингредиенты, имитирующие качества или побочные эффекты замещаемого лекарства, например, горький вкус или сухость во рту. С самого начала примене-

ния плацебо стало ясно, что индифферентное плацебо — неадекватная замена и неадекватный контроль лекарственных препаратов, так как они практически всегда имеют какие-то побочные эффекты. Это сразу же различается как пациентами, так и медперсоналом. Плацебо не должно отличаться от препарата по размеру, форме, массе, цвету, поверхности, упаковке. На упаковках плацебо (флаконах с таблетками или драже, ампулах с растворами), как и на упаковках с лекарством, типографским способом напечатаны название имитируемого лекарства, доза, способ применения и т.п. Имеется лишь одно незаметное отличие (как водяные знаки на денежных банкнотах), например, какая-нибудь тонкая полоска или другим цветом тонко напечатанное слово. Часто в качестве плацебо используют таблетки или даже порошок пищевой соды, аскорбиновой кислоты, глюкозы или других случайных, нередко самодельных, средств, что неверно. Наиболее часто лекарство идентифицируется пациентом по цвету. Не зная названия препарата, он, тем не менее, помнит, что «утром дают одну синенькую, днем желтую, а вечером перед сном добавляют белую». Цветные таблетки плацебо эффективнее бесцветных. Большинство цветов, в том числе и те, в которые окрашена лекарственная форма, вызывают ассоциации, исторически сложившиеся в обществе, искусстве, религии. Восприятие цвета, отношение к нему индивидуально. Поэтому цветовые ассоциации могут влиять на организм, как через лекарство, так и через плацебо. Сам цвет уже является плацебо в широком понимании этого слова. Эффективность выше у плацебо красного, желтого или коричневого цветов, чем у синего или зеленого плацебо. Последние ассоциируются с ядовитыми веществами или с препаратами только для наружного применения. Однако зеленый цвет в лечении панических состояний эффективнее розового. Эффективность повышают свежие и яркие цвета. Желтому цвету приписывают оптимальное действие при депрессии. Для успокаивающего действия предпочтительнее синий или зеленый цвет. В отношении вкуса особенно важна горечь. С детства существует представление, что «лекарства горькие». Поэтому горькое плацебо может быть эффективнее вещества (например, кофеина), которое оно имитирует. Таблетки и капсулы плацебо большего размера вызывают и больший эффект, однако то же относится и к очень маленьким таблеткам и капсулам; то есть очень большие и очень маленькие таблетки и капсулы эффективнее средних. При этом нужно учитывать, что назначение врачом таблеток большего размера после меньших может вызвать у больного опасения, что его состояние ухудшилось и для лечения требуется увеличить дозу. Эти опасения могут сказаться на эффекте в зависимости от типа личности и отношения к болезни. Следовательно, изменение формы лекарства требует специальных комментариев врача. Для эффективности плацебо (и препарата) имеет значение лекарственная форма: в качестве снотворного жидкая форма эффективнее белой таблетки, но не превосходит цветную. Эффективность лекарственных форм в порядке убывания можно представить следующим образом: инъекционные препараты → драже → таблетки → свечи.

Важно количество приемов лекарства: уменьшение числа доз препарата (количества его приемов) повышает уверенность пациента в успешности лечения, увеличивает его доверие к медперсоналу и повышает готовность и желание лечиться. Эффект плацебо имеет и цена лекарства. Распространены представления, что более дорогой продукт — лучшего качества, что «бесплатный сыр бывает только в мышеловке», «скупой платит дважды» и т.д., хотя в действительности в соответствии с экономическими законами цена складывается из многих компонентов, которые в разных случаях могут быть разной стоимости или даже отсутствовать.

Психофармакологи могут только участвовать в создании новых менее дорогостоящих лекарственных форм и новых более дешевых препаратов. Однако это тоже очень дорогой процесс. Без сомнения, важна реклама, в первую очередь — репутация лекарства среди населения, то есть вербальные факторы. Терапевтический эффект во многом определяется информацией (в данном случае играющей роль плацебо), полученной от родственников, знакомых, соседей. Воздействие положительной или отрицательной оценки родителями, членами семьи изменений состояний пациента (ребенка, взрослого), получавшего плацебо, называется родительским или семейным плацебо-эффектом. Психологическое воздействие имеет название препарата, его благозвучность для данного языка, краткость, произносимость, язык надписи на упаковке. Многие предпочитают импортные средства. Поэтому отечественные препараты, и так имеющие нерусское, обычно международное, наименование, называются «по-заграничному» (ноотропил вместо пирацетам и седуксен вместо сибазона). Названия на упаковках могут писать латинскими буквами. Неудачное название дает основание подозревать у лекарства какое-то иное, отличное от реального и даже противоположное действие. Например, успокаивающий препарат фенибут назван от фенильного радикала («фени») и бутирум («бут»), т.е. масляная. Окончание «бут» по-русски звучит грубо, напоминая удар. Кроме того, название препарата мужского рода, что также огрубляет название. Возможно, исходное название этого препарата «фенигама» (т.е. фенильное производное гамма-аминомасляной кислоты) было удачнее. Детские формы (малые дозы) лекарства могут иметь название, характерное для данного языка как уменьшительное от основного. Например, тизерцин (левомепромазин) для детей называется «тизерцинеттой». Часто лекарство с новым названием оказывается эффективнее этого же препарата со старым, уже известным названием. Отсюда практическая рекомендация: «пользуйся новыми лекарствами до тех пор, пока они действуют». Однако есть пациенты, предпочитающие старые, «проверенные» лекарства. Эти люди могут просить выписать препарат, который уже не выпускается из-за наличия более эффективных и менее токсичных заменителей. Но раньше, 20—30 лет назад, когда пациент был другим (моложе, возможно здоровее), это средство ему якобы очень помогало. Следовательно, эффект названия как плацебо индивидуален. Для эффекта лекарства имеют

значение взаимоотношения больного и врача, прежде всего отношение пациента к врачу. Влияние врача на плацебо-реакцию больного называется ятроплацебогенезом. Ятроплацебогенез может быть прямым, касающимся реального поведения врача, понимания им заболевания и отношения врача к заболеванию, и косвенным, связанным с ожиданиями больного. Здесь важен облик врача, совпадение реального облика с представлениями о «идеальном враче». Обычно по мере удлинения срока лечения, общения больного с врачом, пребывания в клинике сходство реального лечащего врача с образом «идеального врача» увеличивается. У больных с разным характером заболевания — хирургическим, травматологическим, терапевтическим, неврологическим, психиатрическим и наркологическим — как образ «идеального врача», так и степень его совпадения с реальным врачом различаются. Для эффекта лекарства важное значение имеет отношение пациента к болезни. Есть люди, переоценивающие ее значение в своей жизни и «зарывающиеся» в ней; такой тип поведения называется гипернозогнозией. Может быть противоположное явление, когда больные недооценивают (гипонозогнозия) свое заболевание, игнорируют его (анозогнозия). Создана компьютерная психодиагностика «типа отношения к болезни» (ТОБОЛ), воспроизводящая ранее разработанную психологическую диагностику ТОБОЛ. С помощью опросника определяются личностные психотерапевтические «мишени», основываясь на которых возможна дальнейшая коррекция неадекватных реакций личности на болезнь, а, следовательно, на лечение, в том числе и на лекарство. При оценке, в частности, определяют вероятностную связь между ТОБОЛ и величиной и характером (положительный, отрицательный, смешанный) плацебо-эффекта. Из всего вышесказанного следует, что плацебо само обладает целебным действием. Возникает вопрос о возможности применения плацебо для лечения с психотерапевтическими целями. Вопросы о том, можно ли вообще назначать больному «пустышку», а тем, более не предупредив его, обсуждаются. Есть как сторонники, так и противники плацебо-терапии. Тем не менее, такие методы лечения алкоголизма, как «кодирование», «подшивки», «торпеды» применяются.

Каких-либо международных или государственных законов, кроме законов ФРГ (1990 г.), регулирующих применение плацебо для лечения, не известно. Судя по всему, плацебо-терапия не запрещена, а основные принципы ее применения — «не навреди» и «все на благо больного». Плацебо-эффект может быть положительным, когда после применения плацебо происходят какие-то положительные сдвиги в функционировании организма (улучшение самочувствия или сна, показателей деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной системы, появление чувства бодрости, радости, оптимизма, новых планов, ослабление или исчезновение болезненных симптомов), или отрицательным, вызывающим противоположные изменения (ухудшение показателей здоровья или конкретной болезни, появление нежелательных явлений, симптомов — сонливости или бессонницы, тревоги, паники, апатии, тошноты, рвоты, головных

болей и т.д.). Отрицательный плацебо-эффект часто называют ноцебо. Положительный плацебо-эффект иногда используется для дифференцировки с терапевтическим эффектом лекарства при установлении подлинной эффективности препарата: все положительные эффекты, дополняющие положительный плацебо-эффект, относятся к истинному действию препарата, хотя это не исключает наличия у препарата и, собственно, биологически активной субстанции эффектов, продемонстрированных плацебо. Отрицательный плацебо-эффект дифференцируют с токсическим и побочным действием препарата. При смешанном (микст) плацебо-эффекте наблюдаются и положительные, и отрицательные явления у одного и того же лица. Например, улучшился сон, но появилась сухость во рту, или исчезли неприятные ощущения в области сердца, но появилась тошнота. Соотношение положительных и отрицательных эффектов может быть разным как у разных людей, так и у одного и того же человека в разное время (при повторных приемах плацебо). Лица, у которых наблюдается любой плацебо-эффект, называются плацебо-реакторами (или плацебо-респондерами), а те, у кого не наблюдается никаких изменений после воздействия плацебо, называются плацебо-нереакторами (или абсолютными плацебо-нереакторами). В соответствии с типом плацебо-эффекта различают положительных, отрицательных и смешанных (микст) плацебо-реакторов. Положительный плацебо-эффект наблюдается у 30—35% больных любыми заболеваниями. У психических больных он достигает 60%. Положительный плацебо-эффект наблюдается обычно у лиц, более зрело относящихся к окружающему, лучше дифференцирующих хорошее и плохое. Отрицательный плацебо-эффект наблюдается у 3,3% испытуемых и у 10,7% психических больных. Этот отрицательный плацебо-эффект может достигать такой интенсивности, что говорят о «токсическом плацебо». По-видимому, в организме может быть какая-нибудь ослабленная функция, какое-то дефектное звено, проявляющееся при любой нагрузке, в том числе при внутренних нервно-психических перестройках под влиянием плацебо. Быстрота наступления плацебо-эффекта помогает отделить его от фармакологического действия вещества. Например, при плацебо-эффекте аспирина головная боль может пройти через несколько минут после перорального приема лекарства (или плацебо), тогда как сам аспирин всасывается и появляется в крови только через полчаса. В действии плацебо имеются подъем, плато и спад, может наблюдаться суточная ритмика. После постепенного развития эффекта действие плацебо может сохраняться месяцами. При этом плацебо-эффект с течением времени может меняться на смешанный, противоположный, изменяться по величине, могут появляться дополнительные показатели или исчезать некоторые из ранее выраженных, т. е. плацебо-эффект нестабилен. Плацебо-нереакторы могут становиться реакторами и наоборот, как и при приеме лекарственного средства. Постепенное исчезновение плацебо-эффекта может быть таким же частым, как и при действии препарата. По-видимому, в ряде случаев прием плацебо вызывает привыкание, потому

что отмена плацебо вызывает «плацебо-абстинентный синдром», который может протекать настолько тяжело, что требует госпитализации. Купируется этот синдром отмены приемом плацебо! Поскольку фундаментом плацебо-эффекта является функционирующая нервная система, доводящая факт и особенности лечения до сознания, плацебо-эффект можно исключить только путем наркоза. Плацебо-эффект регистрируется и у животных, поэтому в экспериментах условия опыта в контрольной группе следует максимально приближать к условиям в подопытной группе («активный» контроль). Например, совершать те же манипуляции, что и с подопытными животными — делать хирургические операции, инъекции, просто брать в руки, за исключением введения биологически активной субстанции. Вместо нее, например, вводят растворитель (им часто бывает физиологический раствор, т.е. 0,9% NaCl). Для полноты эксперимента проводят «пассивный» контроль, где животных только тестируют, оценивая измеряемый показатель, но не трогают перед опытом. Это позволяет уже в эксперименте разделить истинный эффект вещества и эффекты, связанные с процедурой опыта.

Психоактивное вещество — вещество, обладающее избирательным действием на центральную нервную систему, способное при однократном приеме вызвать эйфорию или другой, желательный с точки зрения потребителя эффект.

Психотропные средства - вещества синтетического или естественного происхождения, препараты, природные материалы, включенные в Перечень наркотических средств, психотропных средств (ПС) и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ, в соответствии с законодательством РФ, международными договорами РФ, в том числе Конвенцией о ПС 1971 года.

Показания к назначению ПС определяются спектром их психотропной активности (способностью избирательно действовать на психопатологические синдромы). Правильная квалификация основного нарушения психической деятельности – ведущего психопатологического синдрома – является решающим фактором при выборе психотропного вещества.

Свойства психотропных средств

а) собственно психотропные свойства препарата являются его постоянной характеристикой. По собственно психотропному действию различают препараты в основном затормаживающего или стимулирующего действия. При этом главное клиническое влияние таких препаратов направлено на психопатологические синдромы с противоположным знаком, т.е. для психолептиков – на состояния, сопровождающиеся возбуждением, а для психоаналептиков – на состояния, сопровождающиеся заторможенностью. Несоблюдение этого элементарного принципа клинической адекватности показаний к психофармакотерапии может привести к ухудшению состояния;

б) общее антипсихотическое действие. Под общим антипсихотическим действием понимается глобальное, недифференцированное, («режущее» или

«проникающее»), общее влияние на психоз, сравнимое с терапевтическим действием шоковых методов, нередко приводит и к резкому обрыву психоза. Фундаментальные научные исследования подтверждают четкую связь между глобальным антипсихотическим действием и нейробиологическим механизмом действия. Так, снижая, синаптическую активность психотропные препараты могут вызывать антиманиакальное (нейролептики, соли лития) или антипсихотическое действие с затормаживающим компонентом вызывать развитие депрессии (седативные нейролептики, резерпин). Напротив, повышая синаптическую активность, психотропные средства способны оказывать антидепрессивное действие и даже вызывать маниакальные состояния (антидепрессанты), оказывать психостимулирующие эффекты (амфетамины, некоторые нейролептики, дофаминергические стимуляторы);

в) избирательное антипсихотическое действие – это способность препарата прицельно действовать на симптомы-мишени. Общее и избирательное антипсихотическое действие адресуется к определенным уровням (регистрам) психических нарушений. Так, общее антипсихотическое действие нейролептиков разворачивается, как правило, на психотическом уровне в то время, как при пограничных состояниях (невротический уровень) наиболее эффективно применение транквилизаторов.

Классификация психотропных средств

Существуют химические, нейрофизиологические, электроэнцефалографические, фармакологические классификации психотропных средств. Однако наиболее приемлемой является клиническая классификация, предложенная Delay (1976). Согласно этой классификации, все психотропные препараты делятся на три группы:

- 1) психолептики (нейролептики/антипсихотические средства, гипнотические вещества, транквилизаторы);
- 2) психоаналептики, или психостимуляторы (антигипнотические вещества – «пробуждающие амины», антидепрессанты и прочие стимуляторы);
- 3) психодизлептики, или психотомиметические вещества – галлюциногены.

Последние десятилетия ознаменовались значительным ростом новых психотропных средств, соединяющих различные психотропные эффекты с избирательностью действия на психопатологическую симптоматику.

Большинство клиницистов продолжают пользоваться классификацией, предложенной в 1969 г. научной группой ВОЗ. В соответствии с этой классификацией все психотропные средства подразделяются на семь классов:

- 1) нейролептики/антипсихотические средства;
- 2) транквилизаторы/анксиолитики;
- 3) антидепрессанты;
- 4) нормотимики;
- 5) ноотропы/ноэтики;

6) психостимуляторы;

7) психодизлептики.

В основу принципа классификации положены особенности клинического эффекта их применения в психиатрической практике, хотя химическая структура препаратов может существенно различаться. Полагают при этом, что сходный клинический эффект разных по химическому строению психофармакологических средств обусловлен сходным фармакодинамическим действием на нейротрансмиттерные системы головного мозга.

Возрастные особенности психофармакотерапии

Использование ПС у детей и подростков

Перед началом применения психотропных средств необходимо тщательно взвесить возможные пользу и вред от применения препарата. Началу лечения должно предшествовать комплексное заключение о состоянии здоровья, включающее:

1. Психиатрическое заключение:

– ведущий психопатологический синдром, нозологическая принадлежность, длительность и форма течения заболевания;

– сведения о приеме психоактивных веществ с немедицинскими целями;

– решение вопроса о необходимости психологического или нейропсихологического обследования перед началом применения ПС; обозначение места психофармакотерапии среди других методов вмешательства;

– лекарственная терапия крайне редко способна (если способна вообще) решить все проблемы пациента. Медикаментозное вмешательство должно являться частью продуманной реабилитационной программы, в которую входят психотерапевтическое, психосоциальное, специализированное педагогическое вмешательство, реабилитационные и обучающие мероприятия.

2. Общемедицинское заключение:

– наличие хронических соматических заболеваний и состояний, угрожающих декомпенсацией;

– обоснованное заключение об ограничении применения препаратов, способных вызвать декомпенсацию; обоснованное заключение о приоритетности психотропной или соматотропной (при необходимости ее проведения) терапии;

– обоснованное заключение о целесообразности сочетания психотропной и соматотропной терапии; уточнение состояния функции печени и почек позволяет не только просчитать риск нежелательных явлений, но и скорректировать дозу, так как эти органы могут напрямую влиять на изменение плазматической концентрации препаратов;

– уточнение состояния системы крови (при применении препаратов с риском возникновения соответствующих осложнений); кардиоваскулярное заключение (контроль артериального давления, электрокардиограммы при наличии показаний).

3. Неврологическое заключение:

- клинический неврологический осмотр; решение вопроса о необходимости нейрофизиологического обследования (электроэнцефалограмма и др.) и нейровизуализации;

- обоснованное заключение о приоритетности психофармакологического или неврологического вмешательства; обоснованное заключение о целесообразности сочетания психофармакотерапии и неврологического вмешательства.

4. Психофармакологическое заключение об ответе и побочных эффектах на проводившееся ранее лечение:

- лекарственный анамнез пациента, оценка эффективности и безопасности предшествующей терапии;

- вопрос о том, является ли пациент резистентным к терапии, целесообразно обсуждать после отсутствия ответа на терапию двумя нейролептиками, назначенными в адекватной дозе в течение адекватного количества времени;

- у детей предпочтение должно отдаваться препаратам с наилучшим профилем безопасности (до разумного предела и с учетом остроты состояния);

- назначение эффективного, но плохо переносимого препарата может привести к отказу от лечения и, следовательно, ухудшить состояние или повысить риск обострения;

- следует избегать назначения препаратов, ранее вызывавших побочные эффекты;

- у детей особенно важно учитывать воздействие на когнитивные функции; негативное влияние на когнитивные функции и, следовательно, способности к обучению может свести на нет достигнутые успехи;

- коррекция терапии в зависимости от возрастных и личностных особенностей пациентов.

Нейролептики (антипсихотики). На сегодняшний день проведено недостаточно исследований (контролируемые испытания), посвященных использованию нейролептиков у детей и подростков. Данных об эффективности и безопасности применения атипичных антипсихотиков у детей очень мало. Многие препараты этой группы используются с 15 и даже с 18 лет. Высока вероятность экстрапирамидных симптомов (в частности, более высокая частота дистонии у подростков мужского пола) и повышения массы тела, возможно нарушение когнитивных функций на фоне приема нейролептиков. Многие современные препараты не используются у детей из-за отсутствия сведений о безопасности и доказанной эффективности. «Старые» антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин) применяются после 6 лет, преимущественно в стационарных условиях, внутримышечные и внутривенные инъекции делают после 12 лет. Дозу повышают осторожно из-за чувствительности к препарату по сравнению с взрослыми.

Степень безопасности и побочные эффекты антидепрессантов, как и других психотропных средств у детей и подростков имеют ряд существенных особен-

ностей по сравнению со взрослыми. Это связано с особенностями ферментных систем, участвующих в метаболизме психотропных препаратов, а также более низкой биодоступностью, их более быстрым метаболизмом и выведением в сравнении с взрослыми. У детей и подростков препаратами первого выбора считаются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Они относительно безопасны и переносятся значительно лучше трициклических антидепрессантов. Хотя есть мнение, что антидепрессанты-СИОЗС способны увеличивать риск суицидального и агрессивного поведения у детей, подростков и молодежи, но у взрослых и тем, более пожилых лиц такого побочного эффекта нет. Иллюстрацией этих отличий является, в частности то, что при отчетливой эффективности трициклических антидепрессантов в лечении депрессий у взрослых у детей эти препараты не обладают отчетливым антидепрессивным эффектом. При использовании антидепрессантов в лечении детей очень важная роль принадлежит семье и степени информированности взрослых в этой области. Кроме того, вполне очевидно, что проведение клинических испытаний в группах пациентов детского и подросткового сопряжено с большим числом дополнительных трудностей как технического, так и этического порядка.

Транквилизаторы (анксиолитики). Бензодиазепины иногда применяют у детей короткими курсами при лечении ночных кошмаров и снохождения. Длительный прием может вызвать когнитивные расстройства. Зачастую следует проводить пробные отмены препаратов, чтобы убедиться в текущей эффективности препарата и его необходимости.

Нормотимики (тимостабилизаторы). При биполярном аффективном расстройстве у подростков эффективны соли лития и атипичные антипсихотики. У детей эти группы нормотимиков не исследовались. Отдаленные последствия длительной терапии солями лития, начатой в детском возрасте, неизвестны. У детей высокий почечный клиренс по сравнению с взрослыми и они могут переносить более высокие дозы лития. Пролонгированные формы не применяются у детей младше 12 лет, не чередуют с другими лекарственными формами.

Нормотимики используются в тех случаях, если другие виды лечения неэффективны или не переносятся, а при регулярном пересмотре лечения следует тщательно повторно оценивать соотношение пользы и риска.

Ноотропные препараты (нейрометаболические стимуляторы). У детей препараты этой группы используются для лечения острых и резидуальных проявлений органических психических расстройств со снижением интеллектуально-мнестических функций, а также при энурезе. Для коррекции пониженной успеваемости используют ноотропил (пирацетам). Лечение должно продолжаться в течение всего учебного года. Диваза не назначается до 18 лет в связи с недостаточностью данных о ее эффективности и безопасности в детском возрасте. По некоторым другим препаратам из этой группы есть данные экспериментальных исследований, но не проводились аналогичные клинические испытания.

Использование ПС у лиц возраста обратного развития

При проведении ПФТ у больных пожилого и старческого возраста необходимо учитывать возрастные особенности фармакокинетики (превращения лекарства в организме) и фармакодинамики (механизмы действия лекарства на организм). Согласно сведениям клинической фармакологии у людей этого возраста уменьшено всасывание лекарственных средств при пероральном и внутримышечном введении, что приводит к снижению скорости наступления терапевтического эффекта. У пожилых (65 лет и старше) также существенно меньше интенсивность метаболизма (печеночного) препаратов, снижена выделительная функция почек, повышена чувствительность к лекарственным средствам. В начале лечения лекарственные средства назначают в дозах приблизительно в два раза меньших (30–50%), чем для больных среднего возраста. Постепенно повышая дозу, устанавливают индивидуально переносимость лекарственных средств. Необходимо учитывать одновременное использование сразу нескольких препаратов разных химических групп в связи с наличием сочетанной патологии у подавляющего большинства пациентов, что чревато риском опасных (непредсказуемых) взаимодействий лекарственных средств. По возможности необходимо упростить режим применения лекарственных средств, избегать сложных режимов дозирования; наиболее приемлем прием лекарственных средств 1–2 раза в сутки.

Нейролептики (антипсихотики). При выборе препарата для лечения разнообразных психотических проявлений у людей возраста обратного развития следует учитывать высокий риск возникновения лекарственных осложнений, который нередко характеризуется тяжестью своих проявлений (гиперседативный эффект, спутанность сознания, ортостатический коллапс, кардиотоксическое действие, разнообразные проявления лекарственного паркинсонизма и др.). Предпочтительно использовать «мягкие» типичные нейролептики, в низких дозах или атипичные антипсихотики без добавления корректоров, обладающих нежелательными холинолитическими свойствами. Начинают лечение с минимальных доз и повышают их медленно, наращивание прекращается при достижении положительного терапевтического эффекта, либо при появлении первых признаков лекарственных осложнений. В ряде случаев препаратами первого выбора являются атипичные нейролептики. Их, как правило, больные переносят лучше, однако следует учитывать их более высокую (в несколько раз) стоимость при схожей с типичными нейролептиками эффективностью лечения.

Антидепрессанты (тимолептики). Трициклические антидепрессанты за счет холинолитического и кардиотоксического действия вызывают нарушения сердечной деятельности, острую задержку мочеиспускания, спутанность и делириозные расстройства сознания. Побочные эффекты и осложнения ПФТ у пожилых больных наступают значительно чаще, развиваются быстрее при более низких дозировках, чем у больных более молодого возраста. Лечение

начинают с минимальных доз, средние терапевтические дозы психотропных препаратов должны составлять 1/3–1/2 обычной среднетерапевтической дозы для взрослого человека. Следует назначать препараты с минимально выраженными побочными действиями. Необходимо учитывать соматические заболевания и взаимодействия лекарственных средств. Необходим контроль периферической крови (возможно уменьшение клеток крови), печеночных ферментов, фосфатазы и креатинина. У больных с избыточным весом на фоне транквилизаторов возможны эпизоды ночного апноэ.

Нормотимики (тимостабилизаторы). Перед назначением и в течение всего периода приема систематически исследуют уровни печеночных ферментов, функции почек, контролируют артериальное давление, электрокардиограмму, электролиты крови. Период полувыведения с возрастом увеличивается.

Ноотропные препараты (нейрометаболические стимуляторы), как правило, хорошо переносятся, вызывая минимум побочных эффектов, малотоксичны. У пожилых используются для лечения разнообразных церебральных, энцефалопатических нарушений с преобладанием астено-депрессивной и астеноипохондрической симптоматики.

Побочные явления и осложнения, возникающие при приеме психотропных средств

Выделяют три группы побочных расстройств и осложнений, которые возникают при проведении психотерапии: неврологические, соматические, психические и смешанные.

Неврологические побочные эффекты

- Экстрапирамидный (нейролептический) синдром – неврологические нарушения, возникающие главным образом вследствие приема нейролептиков (антипсихотиков).

Соматические побочные эффекты

- Аллергические (иммунологические) реакции, возникающие на фоне ПФТ. Наиболее тяжело протекает аллергическая реакция генерализованного типа, которая представляет опасность для жизни.
- Токсические осложнения ПФТ – превышение индивидуальной максимальной переносимости больным назначенных препаратов при сочетании нескольких психотропных средств и лекарственных средств других групп. Характеризуются кардиотоксичностью (антидепрессанты, антипсихотики, нормотимики), гепатотоксичностью (антиконвульсанты, нормотимики), нефротоксичностью (литий) и т.д. Это происходит при нарушениях метаболизма психотропного средства (при патологии печени) и/или замедленном их выделении (болезни почек) из-за несовместимости лекарственных средств, их взаимном усилении.

Токсические осложнения ПФТ следует ожидать у детей (подростков), лиц пожилого (старческого) возраста, соматически ослабленных больных. Литиевая интоксикация проявляется неврологическими (судороги и фасцикулярные

подергивания, экстрапирамидный синдром, атаксия, усиление тремора, дизартрия, нарушение координации, ухудшение концентрации внимания, судорожные припадки) и психическими расстройствами (делирий, зрительные галлюцинации). Симптомы литиевой энцефалопатии нужно дифференцировать с симптомами основного заболевания, особенно у больных с сопутствующей деменцией. Необходимо определить концентрацию лития и временно прекратить прием препарата до тех пор, пока вопрос об интоксикации не будет снят. Чаще всего первыми проявлениями интоксикации являются повышение глубоких сухожильных рефлексов и мышечные подергивания. Признаки передозировки: металлический привкус во рту, жажда, выраженный тремор, дизартрия, атаксия, двигательная заторможенность, нарушение координации движений, замедленность речи, нистагм, тошнота, рвота, диарея, боли в животе. Нередко обнаруживаются спутанность сознания, беспокойство, сонливость и невнятность речи, при дальнейшем нарастании интоксикации – фасцикулярные подергивания мышц, миоклонус, судороги, очаговая неврологическая симптоматика, олигурия, падение артериального давления, сердечные аритмии, сопор, кома. Чем длительней сохраняется токсический уровень лития в крови, тем больше вероятность необратимых изменений центральной нервной системы (ЦНС), в особенно тяжелых случаях — летального исхода.

- Сексуальная дисфункция вследствие ПФТ – снижение либидо, задержка эякуляция или аноргазмия, импотенция (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), эректильная дисфункция (трициклические антидепрессанты).
- Глазные побочные эффекты на фоне приема ПФТ – нарушения аккомодации (нечеткость зрения), глаукома, пигментация тканей глаза (хрусталика, роговицы, конъюнктивы, сетчатки оболочек глаза, пигментная ретинопатия).
- Метаболический синдром представляет собой комплекс патогенетически взаимосвязанных нарушений: чувствительности тканей к инсулину, углеводного, липидного, пуринового обмена, абдоминального ожирения и артериальной гипертензии. Скрининг проводят до начала терапии атипичными нейролептиками, обращая внимание на ожирение.
- Ортостатическая гипотония – слабость, головокружение, обморочные состояния. Нередко возникает на фоне приема седативных нейролептиков первого поколения (аминазин, тизерцин и некоторых других препаратов).

Психические побочные эффекты

- Когнитивный дефицит психотропных средств (влияние на память) описан при приеме транквилизаторов, солей лития и некоторых других препаратов, возникает у больных пожилого возраста, а также у детей, при одновременном употреблении алкоголя.
- Нейролептическая депрессия – одно из осложнений при терапии ней-

ролептиками (антипсихотиками). Эта проблема остается актуальной, несмотря на широкое применение современных (атипичных) антипсихотиков, депрессогенный эффект которых сведен к минимуму. Стертые варианты нейролептической депрессии значительно затрудняют интерпретацию психического статуса пациентов, ухудшают качество их жизни. Длительность нейролептических депрессий – от нескольких месяцев до 1,5 лет. Особенно часто они возникают при терапии аминазином, тизерцином и другими алифатическими производными фенотиазина, могут возникать также при использовании трифтазина, мажептила, этаперазина, модитена-депо и других пиперазиновых производных фенотиазина, галоперидола, триседила и других производных бутирофенона. Атипичные антипсихотики сравнительно редко вызывают депрессию, однако имеется при применении некоторых атипичных антипсихотиков (рисперидон, амисульприд и др.) гиперпролактинемия может приводить к развитию депрессивных нарушений. Нейролептические депрессии врач-диагност может ошибочно принимать за депрессию в структуре имеющегося психического заболевания. Пациенты характеризуют свое состояние как «овощное».

- При психофармакологическом делирии, вызванном приемом нейролептиков, появляется экстрапирамидная симптоматика – мышечная скованность, гипокинезия, тремор и акатизия. На этом фоне возникает двигательное беспокойство, нарушается сон и присоединяются вегетативные нарушения – тахикардия, нестабильность артериального давления, сухость слизистых с расширением зрачка, гипергидроз, расстройство мочеиспускания и аккомодации. Затем развивается спутанность сознания с наплывом зрительных и слуховых галлюцинаций, сопровождающиеся страхом, тревогой, растерянностью и психомоторным возбуждением. Как правило, делириозные расстройства усиливаются в вечернее и ночное время. После купирования делирия отмечается неполная амнезия болезненных переживаний острого периода. Одной из наиболее тяжелых форм психофармакологического делирия является так называемый тимонейролептический синдром, возникающий у психически больных пожилого возраста при лечении нейролептиками (производными фенотиазина) в сочетании с трициклическими антидепрессантами. Состояние характеризуется развитием спутанности сознания с дезориентировкой в месте и времени, появлением тревоги, психомоторного возбуждения с суетливостью, отрывочными зрительными и слуховыми галлюцинациями. Имеют место выраженная тахикардия до 110–120 уд./мин, нестабильность артериального давления с развитием коллапсов, задержка мочи и стула, рвота, нарушение глотания, акроцианоз. Течение осложнения принимает затяжной характер, несмотря на отмену ПФТ. Имеются указания на возможность развития летального исхода.

Смешанные побочные эффекты

- Злокачественный нейролептический синдром характеризуется тремя кардинальными признаками, возникающими в пределах от одного дня до одного (первого) месяца лечения нейролептиками (часто в сочетании с препаратами лития): гипертермией (при отсутствии других причин для повышения температуры до 38°C и выше), тяжелыми экстрапирамидными (акинетико-гиперкинетико-гипертонические и дискинетические нарушения, слюнотечение, дисфагия) и вегетативными нарушениями (артериальная гипертензия, тахикардия, выраженная потливость, недержание мочи).
- Классический серотониновый синдром включает три группы симптомов: нарушения психики (сильное эмоциональное возбуждение, чувство тревоги и страха вплоть до паники или, наоборот, чувство сильной радости, эйфории с неумным желанием что-то делать, двигаться, бесконечный речевой поток, галлюцинации, бред, нарушение сознания); симптомы вегетативных изменений (ускорение моторики желудочно-кишечного тракта, что провоцирует боли в животе, тошноту, рвоту, метеоризм, расстройство стула); расширение зрачков (мидриаз) и слезотечение; повышение температуры тела от 37 до 42°C; увеличение частоты дыхания; рост частоты сердечных сокращений (тахикардия); повышение артериального давления; избыточная потливость (в тяжелых случаях до профузного пота); сухость слизистой оболочки рта; озноб; головные боли); нервно-мышечные расстройства (повышение сухожильных рефлексов, мышечного тонуса вплоть до мышечной ригидности, быстрые неритмичные и произвольные сокращения отдельных мышц или групп мышц, дрожание конечностей, нистагм – произвольные колебательные движения глазных яблок, атаксия, смазанность речи из-за нарушения сокращения мышц артикуляционного аппарата, эпилептические припадки). Полная клиническая картина серотонинового синдрома наблюдается очень редко. Чаще всего присутствуют несколько симптомов из разных групп.
- Синдром отмены наблюдается после резкого и длительного приема практически всех групп ПС. Характеризуется возникновением комплекса психических, соматовегетативных и неврологических нарушений различной степени выраженности. Поэтому прекращать ПФТ следует постепенно, медленно снижая дозы принимаемых ПС. В структуре абстинентного синдрома после отмены имеются психические и соматоневрологические расстройства. К первым относятся раздражительность, вплоть до тяжелых дисфорий, напряженность, подавленное настроение, значительное усиление тревоги и беспокойства, агитация или, наоборот, вялость, повышенная утомляемость, а также деперсонализация и выраженные расстройства сна нередко с кошмар-

ными сновидениями. Соматоневрологические расстройства включают вегетативные нарушения: повышенную потливость, гипергидроз, тахикардию (до 100 уд/мин и более), гипотензию, иногда гипертермию. Кроме того, отмечаются анорексия, тошнота, рвота. Могут быть головокружения, головная боль. Наблюдаются мелкоразмашистый тремор пальцев вытянутых рук, нарушения координации движений, зрения, затруднения речи.

Повторное применение препарата

Помимо количественного накопления самого вещества в организме и увеличения, таким образом, его концентрации и дозы, может накапливаться также его эффект. В этом случае изменяется чувствительность организма к веществу, и меньшие дозы могут вызывать больший эффект. Например, при алкоголизации этиловый спирт, в конце концов, настолько изменяет состояние нервной системы, что для возникновения ощущения опьянения становится достаточно меньшей дозы этанола, хотя сами молекулы алкоголя по-прежнему окисляются и продукты окисления не задерживаются в организме. Такое накопление эффекта называется функциональной аккумуляцией. Вообще же при повторных воздействиях вещества на биологический субстрат чувствительность этого субстрата к веществу может изменяться. Если чувствительность повышается, это называется сенсбилизацией. Частным примером сенсбилизаций могут быть аллергии, в том числе лекарственные. Во всех случаях аллергические реакции индивидуальны и связаны с повышенной реакцией на какое-то вещество. В отличие от сенсбилизаций при повторных приемах препарата аллергии могут быть врожденными. Повышенная чувствительность может обнаруживаться уже при однократном приеме лекарственного средства и быть наследственной особенностью организма. Такое явление называется идиосинক্রазией. Она может возникать и на какие-то пищевые продукты или пищевые добавки. Проявляется идиосинক্রазия, как и аллергия, в виде отека, сыпи, общего недомогания, тошноты, рвоты. Если чувствительность понижается, то это привыкание (или толерантность). Толерантностью обладает большинство веществ, изменяющих настроение и мотивации, в частности многие психотропные препараты. Из-за привыкания эффект препарата в данной дозе снижается и для достижения прежнего эффекта дозу приходится повышать. Если требуется хроническое применение этого средства, то через какое-то время и к новой дозе наступает привыкание и количество вводимого вещества опять приходится поднимать. Так происходит до максимально допустимой дозы. Что делать дальше? Это одна из основных проблем таких препаратов, например, морфина. Неизлечимый онкологический больной начинает испытывать неустрашимые боли, а снять их уже нечем, так как лимит морфина как анальгетика исчерпан. К препарату развилась толерантность, и снять боль можно только еще больше повысив его дозу, превысив максимально допустимую концентрацию. В большинстве стран превышать ее врач права не имеет.

Ее превышение хотя и снимет боль, но может привести к смерти больного. Время от времени обсуждается проблема эвтаназии — умерщвления неизлечимых больных по их просьбе. Но всегда такие дискуссии остаются на стадии обсуждения: никто не решается законодательно утвердить эвтаназию. Привыкание может быть перекрестным — к веществам близкой химической природы. Например, привыкание к одному бензодиазепину может означать толерантность и к другому бензодиазепину. Как и в случае с идиосинক্রазией, возможно очень быстрое привыкание — тахифилаксия. Она развивается после одного приема. Например, введение эфедрина повторно через 10—20 минут после первого воздействия может вызывать уже меньший подъем артериального давления. Параллельно с привыканием может развиваться синдром измененной реактивности — изменение формы реакции на вещество. Например, эйфория и сладкая расслабленность после первых употреблений опиоида при его дальнейших применениях меняется на активацию и повышение работоспособности. При повторных воздействиях веществ, помимо привыкания, может развиваться зависимость, когда это вещество становится необходимо для потребляющего и от него нельзя сразу отказаться. В противном случае разовьется синдром отмены (абстинентный синдром или просто абстиненция) — общее возбуждение, повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений, которые сменяются депрессией, понижением давления и температуры тела, общей ломотой и головной болью, тошнотой и рвотой, потливостью, бессонницей. Иногда абстиненция настолько тяжела, что приходится принимать какие-то неотложные меры и спасать человека. Зависимость к лекарственным препаратам называется лекарственной. Сразу отменять препарат, к которому развилась зависимость, из-за абстиненции нельзя. Обычно этот препарат заменяют другим, менее эффективным, но действующим на те же мишени, то есть через те же механизмы. Постепенное снижение дозы препарата также позволяет, в конце концов, отказаться от него, избежав синдрома отмены. Но на практике такой способ лечения мало пригоден: человек с зависимостью (например, наркоман) самостоятельно, сам, постепенно никогда не откажется от вещества (например, наркотика). Различают физическую зависимость и психическую зависимость. В первом случае вещество включается в обмен веществ и становится элементом метаболизма. Отмена ведет к разрыву метаболической цепи и к соматическим нарушениям вплоть до смерти. Так действуют препараты, имеющие эндогенные аналоги, например, бензодиазепины, этанол, морфин, героин и другие морфиноподобные вещества. Психическая зависимость связана с активацией в мозге структур, обеспечивающих положительное подкрепление, удовольствие, наслаждение, активность и эйфорию — настроение улучшается, становится безмятежным, благодушным без изменения реальной ситуации. По мере развития привыкания такое субъективно приятное изменение настроения уменьшается, и вещество применяется только для предотвращения синдрома отмены. Психическая зависимость всегда дополняет фи-

зическую, но может развиваться и самостоятельно. То есть вещество может не включаться в метаболизм, но вызывать зависимость, например, кокаин, марихуана, гашиш, ЛСД-25. На психической зависимости основано действие всех наркотиков, хотя многие из них могут вызывать зависимость и физическую. По существу, наркотиками можно называть все вещества, вызывающие зависимость и влекущие поэтому стремление к их повторному применению. Поскольку наркотик действует на подкрепляющие системы мозга, он вызывает ощущение наслаждения, конечного счастья, т. е. он становится смыслом жизни. Наркоман становится готов на все для достижения этого смысла. Однако официально в Российской Федерации наркотиками называются только вещества, включенные в государственный список наркотиков и отвечающие медицинскому, социальному и юридическому критериям.

Комбинированное действие препаратов

Если применяют сразу несколько лекарственных средств, то говорят о комбинированном действии препаратов. Некоторые препараты нельзя использовать вместе. Несовместимость может быть обусловлена повышением токсичности или усилением побочного действия хотя бы одного препарата, используемого в комбинации (1), ослаблением фармакологического эффекта хотя бы одного из препаратов (2) или химическим взаимодействием используемых в комбинации веществ (3). Последний случай, так называемая фармацевтическая несовместимость, может возникать как при непосредственном одновременном использовании нескольких лекарственных средств (одно из них становится нерастворимым и выпадает в осадок в шприце или уже в организме и, естественно, теряет терапевтические свойства), так и при изготовлении и хранении комбинированных препаратов. Первые два случая связаны с фармакологической несовместимостью, обусловленной потерей или изменением фармакологического эффекта препарата. Изменение эффекта может быть связано с влиянием одного из веществ на кинетику других веществ — их всасывание, распределение, депонирование, транспорт, метаболизирование и выведение (фармакокинетический тип взаимодействия). Например, противоэпилептическое и снотворное средство фенobarбитал (люминал) усиливает метаболизм салицилатов, в частности кислоты ацетисалициловой (аспирина), сокращая длительность их действия. Наркотические анальгетики, такие как морфин, наоборот подавляют метаболизм ингибиторов МАО, продлевая и усиливая их действие вплоть до токсического эффекта (угнетение дыхания). При фармакодинамическом типе взаимодействия изменение эффекта обусловлено воздействием одного из веществ на механизмы действия другого вещества. Например, один из комбинируемых препаратов может быть агонистом-миметиком или антагонистом и взаимодействовать с рецептором. Если эффект другого лекарства обусловлен воздействием на тот же рецептор, то последствия воздействия двух веществ на один и тот же рецептор будут определяться аффинитетом каждого из них и направленностью действия каждого из препаратов. Одно из веществ

может усиливать действие другого, конечный эффект будет усиливаться. Это синергизм. При синергизме эффект может быть суммированный (аддитивный), когда комбинированное действие синергичных препаратов равно простой сумме эффекта каждого из них. Так действуют многие общие анестетики, используемые для наркоза. Если же при комбинации веществ эффект значительно превышает их простую сумму, то говорят о потенциации. Например, наркотический эффект общих анестетиков потенцируется антипсихотическими средствами. Известным потенциатором является алкоголь, а его угнетающее ЦНС действие в свою очередь потенцируется антипсихотическими и противотревожными препаратами. Если оба взаимодействующих вещества действуют на один и тот же субстрат, то синергизм прямой, если же точка их приложения различна, то синергизм косвенный. Если хотя бы одно из комбинируемых веществ ослабляет эффект другого, то это антагонизм. Он, как и синергизм, может быть прямой и косвенный. Естественно, α -адреноблокаторы подавляют эффект адреналина, используемого как лекарство, а симпатолитики ослабляют эффект симпатомиметиков.

Отравления психотропными препаратами

Среди лекарств нейротропные средства занимают первое место среди препаратов, которыми травятся в бытовых условиях (3/4 среди всех отравлений). Такие отравления могут быть как случайными (чаще), так и специально с суицидальными целями. Как правило, принимают сразу несколько препаратов, эффекты которых могут нивелировать друг друга, давать картину, нехарактерную для отдельного лекарства и специфическую для каждого конкретного случая. Это затрудняет диагностирование. В настоящее время наблюдается больше отравлений трициклическими антидепрессантами и бензодиазепинами. Чаще отравления нейротропными препаратами бывают у тех, кто имеет к ним доступ, то есть прежде всего у людей с нервно-психическими расстройствами. Дети глотают капсулы и таблетки из-за их яркой окраски или красочной упаковки. Иногда по этой упаковке удается установить, что принял отравившийся. Помимо осмотра места происшествия диагноз ставится на основе клинической картины заболевания (отравления) и лабораторных анализов крови, мочи и других биологических жидкостей.

В случае смертного исхода судебно-медицинской экспертизой проводится патоморфологическая диагностика (обнаружение посмертных признаков отравления). У каждой группы нейротропных средств есть свои характерные симптомы отравления (как и методы оказания помощи).

Для дезинтоксикации в случае отравления применяют усиленное выделение токсического вещества из организма (промывание желудка, переливание и очистка крови, применение мочегонных средств и т. д.) и инактивацию токсического вещества с помощью усиления его метаболизма, поглощения, например, активированным углем. Для отдельных групп нейротропных препаратов имеются специфические антидоты (противоядия): для опиоидов и кофеина — налорфин, для барбитуратов и бензодиазепинов — бемеград. Параллельно ве-

дется непрерывное слежение за жизненно важными функциями организма для их защиты и поддержания в случае необходимости.

Для характеристики классов и групп, прежде всего, используется регулярно переиздающийся учебник «Фармакология» Д.А. Харкевича. Про остальные лекарства того или иного класса и группы можно узнать из справочников. В России наиболее распространен справочник М.Д. Машковского «Лекарственные средства», многократно переиздававшийся с учетом изменений классификации и новых препаратов. Информация о зарегистрированных в России препаратах и их описание содержится в упоминавшейся регулярно выходящей «Энциклопедии лекарств». Наконец, описания препаратов имеются и в соответствующих учебниках по фармакологии, неврологии и психиатрии, некоторые из них приведены в конце данной книги в списке рекомендуемой литературы. Подробно о других названиях, лекарственных формах, дозах, химическом составе, классе, к которому относится лекарство, показаниях, противопоказаниях и особенностях применения, побочных эффектах, токсичности, сроке годности и условиях хранения можно прочитать также во вкладыше, который обычно имеется в упаковке препарата.

Разработаны принципы этической оценки последствий назначения психотропных средств:

- компетентная оценка клинического, психического, общего соматического состояния больного;
- достаточные знания всех возможностей действия назначаемых препаратов (выбор препарата, рациональное дозирование, продолжительность курса, вероятные побочные эффекты и др.);
- обоснование врачом ожидаемого терапевтического результата;
- анализ соотношения пользы и потенциального риска терапии;
- специалист должен добиться согласия больного на лечение на основе полной информации об особенностях текущего состояния больного, современных способах лечения данного расстройства, обоснование необходимости приема рекомендуемого препарата и т.д.;
- при затруднении получения согласия больного на лечение (бред, психоз, агрессия) использовать комиссионное рассмотрение ситуации с родственниками;
- при недобровольной госпитализации и лечения больных с социально-опасным поведением, осуществляется на основе действующего законодательства (согласия не требуется). Лечение проводится в рамках своеобразной «скорой» и «неотложной» помощи.

Этические аспекты проведения клинических испытаний на детях

Детям необходимо объяснить их состояние, возможность выбора лечения – насколько позволяет стадия их эмоционального и когнитивного развития. Однако в возрасте до 14 или 18 лет (юридический возраст для согласия на лечение варьируется от страны к стране) они не могут дать юридического согласия на ле-

чение, и его необходимо получить от их родителей. Лечащий врач обязан информировать родителей об ожидаемой выгоде и рисках назначаемого лечения. Родители также играют важную роль в реализации фармакотерапии, так как могут гарантировать своевременный и регулярный прием назначенных медикаментов и сообщать о возможных связанных с лечением побочных эффектах.

Этически приемлемыми могут быть только научно обоснованные качественные исследования, использующие надежную методологию и направленные на получение новых знаний о проблемах со здоровьем.

Исследования, в которых психотропные лекарственные препараты назначают здоровым детям для того, чтобы лучше понять механизм их воздействия на головной мозг обычно попадают в эту категорию, так как нетерапевтическое использование психотропных препаратов в большинстве случаев будет считаться риском, превышающим минимальный. Похожие, хотя и не идентичные нормы действуют в Европейском Союзе и в других странах.

Процесс информирования родителей и детей о целях, процедурах, потенциальных рисках и пользе от участия в исследовании, наличии альтернативных методов лечения и правах участников исследования, имеет важное значение для получения информированного разрешения и согласия. В целом дети 7-летнего возраста и старше способны давать согласие, которое часто фиксируется письменно в специальной форме, установленной законодательством. При условии предоставления исследователями надлежащего информирования и объяснения, можно достичь хорошего понимания родителями, как процедур исследования, так и прав участников. К 16 годам подростки достигают уровня понимания, соответствующего уровню их родителей.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение понятию «Лекарственное средство».
2. Виды лекарственных средств.
3. Фазы клинических испытаний лекарственных средств.
4. Психологические аспекты плацебо.
5. Дайте определение понятию «психотропное вещество».
6. Свойства психотропных веществ.
7. Классификация психотропных средств.
8. Использование психотропных веществ у детей и подростков.
9. Использование ПС у лиц возраста обратного развития.
10. Побочные действия психотропных средств.
11. Осложнения, возникающие при приеме психотропных средств.
12. Повторное применение препарата.
13. Комбинированное действие препаратов.
14. Отравления психотропными средствами.
15. Принципы этической оценки последствий назначения психотропных средств.
16. Этические аспекты проведения клинических испытаний на детях.

ГЛАВА 3. НЕЙРОЛЕПТИКИ (АНТИПСИХОТИКИ)

Нейролептики (антипсихотики) – основные средства активной терапии психозов; снижают психомоторную активность, снимают психическое возбуждение, подавляют антипсихотическую активность. В последние годы все более принятым становится обозначение этих препаратов как антипсихотических (антипсихотиков), тогда как смысл названия «нейролептики» скорее отражает характер побочных явлений при их применении.

Если первые нейролептики оказывали в основном тормозящий, успокаивающий, седатический эффекты, то в дальнейшем были синтезированы нейролептики, у которых они были выражены слабо или даже отсутствовали и, более того, выявлялось активирующее действие, но зато весьма выраженным оказалось антигаллюцинаторное, антибредовое терапевтическое действие. В настоящее время проблема комплексной психиатрической помощи больным с первыми психотическими приступами приобретает все большую актуальность. Следует отметить многоаспектность рассматриваемых вопросов: это и раннее выявление первых признаков развивающегося заболевания с сокращением времени нелеченного психоза, и выбор адекватной терапевтической тактики, и организация поддерживающего и противорецидивного лечения пациентов. На каждом из этих этапов помощь не ограничивается только назначением антипсихотических средств, а включает комплекс фармакотерапевтических и психосоциальных вмешательств, направленных на возможно более полное восстановление социального функционирования и качества жизни больных и их родственников, улучшение когнитивной сферы пациентов.

В основном при сложных синдромах, полисиндромной психопатологической картине психоза используется сочетание двух-четырех нейролептиков со сравнительно узким спектром терапевтической активности.

Требования к современным нейролептикам, помимо психотропной активности, включают минимум побочных эффектов. В связи с синтезом нейролептических препаратов с новыми свойствами предлагается использовать для этой группы лекарственных средств термин «антипсихотические» препараты. Необходимо учитывать свойства «идеального антипсихотического средства»:

- Широкий спектр биохимического и клинического действия.
- Одновременная эффективность при различных синдромальных вариантах и стадиях течения шизофрении.
- Быстрое купирование психомоторного возбуждения и галлюцинаторно – бредовой симптоматики при поддержании нормального уровня бодрствования больных.
- Коррекция негативной симптоматики.
- Возможность длительного применения без развития явлений привыкания.
- Возможность редкого приема (одного раз в день и реже).

- Хорошая переносимость (отсутствие экстрапирамидных и других соматоневрологических побочных эффектов).

- Минимальное число лекарственных взаимодействий.

Препараты, терапевтически активные, но дающие меньше побочных экстрапирамидных явлений, обладают холинолитическим эффектом, то есть в их химической структуре имеется как бы «встроенное» антипаркинсоническое действие. К такому рода препаратам относят нейролептические средства, так называемого второго поколения производных бензамида (сульпирид), индола (молиндон), гамма-карболина (карбидин) и дибензiazефина (клозапин). Самым существенным отличием этих новых нейролептиков от классических предшественников – производных фенотиазина (аминазин, трифтазин и др.), бутирофенона (галоперидол, триседил), оказалось то, что они не вызывают или почти не вызывают экстрапирамидных побочных расстройств. Это обстоятельство позволило обозначить их как «атипичные» нейролептики. Такой «рецепторный профиль» рисперидона определяет высокую антипсихотическую активность в отношении бреда и галлюцинаций, сравнимую с таковой у галоперидола, и в то же время активизирующий «пробуждающий» эффект в отношении негативной симптоматики, он благотворно влияет на нарушения мышления при шизофрении и почти не вызывает экстрапирамидных побочных явлений.

Классификация антипсихотических препаратов

Исходя из химической структуры и клинических эффектов в настоящее время принято разделять антипсихотики на препараты первого и второго поколения (Таблица 2).

Таблица 2.

Классификация антипсихотических препаратов

Антипсихотических препараты первого поколения (типичные)	
<i>Химическая формула</i>	<i>Названия препаратов</i>
фенотиазины	хлорпромазин (аминазин), левомепромазин (тизерцин)
тиоксантены	хлорпротиксен
бутирофеноны	галоперидол, триседил, дроперидол
дифенилбутилпиперидины	пимозид
Пролонгированного действия	галоперидола деканоат; модитен-депо; флюанксол-депо
Антипсихотических препараты второго поколения (атипичные)	
дiazепины, тiazепины, оксазепины	клозапин, оланзапин, кветиапин, аzenапин, локсапин
бензисоксазолы	рисперидон, палиперидон, илоперидон
индолы	сертиндол, zipразидон, луразидон
бензамиды	сульпирид, амисульприд, тиаприд
пиперазины	арипипразол, карипразин, брекспипразол
Пролонгированного действия	рисполепт-конста (рисперидон-конста); ксеплион (палиперидона пальмитат)

Механизм действия

Антипсихотические препараты (АП) реализуют свои эффекты через взаимодействие с рецепторами различных нейромедиаторов. Соответственно профиль терапевтических и побочных эффектов антипсихотиков будет определяться профилем рецепторных взаимодействий и характером этих взаимодействий (агонист, антагонист, частичный агонист). Основным вкладом в клинический профиль антипсихотиков вносит взаимодействие с дофаминовыми, серотониновыми, мускариновыми, гистаминовыми и адреналиновыми системами рецепторов.

Механизм действия всех существующих на сегодняшний день АП базируется на гипотезе о значительной роли дофаминовой дисрегуляции в развитии симптомов шизофрении. В соответствии с этой гипотезой антипсихотическое действие связывается с дофаминовой блокадой, а именно, блокадой постсинаптических D₂-рецепторов в мезолимбической системе.

С блокадой 5HT_{2a}-рецепторов связывают «атипичность» антипсихотиков второго поколения. Возможно, блокада этих рецепторов повышает дофаминовую передачу и в префронтальной области, что позволяет рассчитывать на улучшение когнитивных функций и ослабление негативных симптомов. Наличие при этом у препарата антагонизма к D₂-рецепторам обуславливает его антипсихотическое действие. Сочетание антагонизма или частичного агонизма к D₂-рецепторам и блокады 5HT_{2a}-рецепторов может также обуславливать атипичную активность антипсихотиков.

С антагонизмом к M₁-холинорецепторам связаны периферические (сухость слизистых, атония кишечника и мочевого пузыря, нарушения зрения, нарушения сердечного ритма) и центральные (спутанность сознания, снижение когнитивных функций) холинолитические эффекты антипсихотических препаратов.

Спектр фармакологической активности нейролептиков

Антипсихотические препараты вызывают несколько видов фармакологической активности:

- нейролептический эффект, который проявляется вялостью, апатией, психической заторможенностью, сонливостью, ослаблением побуждений, инициативы, потерей интереса к окружающему, резкой двигательной заторможенностью, устранением психомоторного возбуждения (хлорпромазин);
- антипсихотический эффект, проявляющийся устранением психотических симптомов, таких, как галлюцинации, бред, кататонии и др., а также сглаживанием эмоционального дефицита и гипобулии (галоперидол);
- экстрапирамидные двигательные расстройства по типу паркинсонизма, нарастающие по ходу терапии (типичные антипсихотики);
- вегетотропный эффект, проявляющийся угнетением разнообразных вегетативных реакций, включая противорвотное и противоикотное действие, гипотермию, снижение АД вплоть до коллапса, устранение пилороспазма (хлорпромазин);

- миорелаксирующий эффект, проявляющийся снижением мышечного тонуса и моторной активности (хлорпромазин);
- способность потенцировать действие средств для наркоза, анальгетиков, снотворных, что используется для премедикации и проведения оперативных вмешательств (дроперидол).

Седативная и антипсихотическая активность антипсихотиков

1. Глобальное антипсихотическое действие – способность препарата купировать различные проявления психотического состояния и препятствовать прогрессивности заболевания.
2. Седативное действие – купирование различных форм возбуждения.
3. Активирующее (дезингибирующее) действие – редуцирование апатоабулической симптоматики.
4. Депрессогенное действие – способность препаратов вызывать специфические нейролептические депрессии.
5. Нейротропное действие – способность препаратов вызывать спектр неврологических нарушений от преходящих (острые дискинезии, акатизия) до хронических (поздняя дискинезия).
6. Соматотропное действие – способность препаратов вызывать вегетативные и эндокринные побочные эффекты. Эффект психотропной активности определяется соотношением седативной (нейролептической) и антипсихотической активности препаратов.

Показания к применению антипсихотиков

1. В психиатрической клинике:
 - а) острые и хронические психозы различной этиологии (шизофрения, аффективные психозы, органические заболевания головного мозга, интоксикационные психозы и пр.);
 - б) профилактика обострений и поддерживающая терапия при хронических психических расстройствах (шизофрения, хронические органические психозы);
 - в) состояния психомоторного возбуждения различной природы, реактивные состояния с преобладанием аффективных состояний, тревоги, страха, беспокойства. Для купирования острых состояний, сопровождающихся психомоторным возбуждением, используют антипсихотики с выраженным седативным эффектом (галоперидол, азалептин). В дальнейшем для поддерживающей терапии предпочтительнее переход на атипичные антипсихотики или пролонгированные формы антипсихотиков. Продолжительность лечения зависит от заболевания. При хронических заболеваниях, таких, как шизофрения, чаще всего показана неопределенно длительная поддерживающая терапия.
2. В терапевтической, неврологической клинике:
 - а) тошнота и рвота различной природы, икота (пимозид, галоперидол, этаперазин), за исключением рвоты у беременных из-за возможного тератогенного действия;

б) травматический и ожоговый шок (нейролептики с α -адренолитической активностью для улучшения микроциркуляции, например, хлорпромазин, тизерцин в малых дозах);

в) проведение нейролептаналгезии как метода хирургического обезболивания (дроперидол + фентанил), потенцирование аналгезии при тяжелых ожогах, иноперабельных опухолях (дроперидол, хлорпромазин).

Клиническое использование и выбор препарата

В процессе выбора антипсихотической терапии важно четко сформулировать задачи предполагаемого вмешательства: купирование острого состояния или поддерживающая, противорецидивная терапия, короткое симптоматическое лечение или предполагается длительный прием антипсихотика для сдерживания прогрессирования заболевания, купирование продуктивных расстройств или воздействие на дефицитарные симптомы. Кроме того, выбор препарата и необходимые дозы антипсихотика в каждом конкретном случае зависят от многих факторов, главными из которых являются собственно психическое состояние пациента, диагноз, текущий этап заболевания, характер течения заболевания, данные об эффективности антипсихотической терапии в прошлом, наличие сопутствующей патологии, возраст и пол пациента, социальный статус и уровень социального функционирования, и даже будет зависеть от того в каких условиях (амбулаторных или стационарных) планируется проведение терапии. Вышеперечисленные факторы необходимо учесть для четкой оценки баланса пользы/риска для пациента от планируемого лечения.

Таким образом, при выборе антипсихотика целесообразно использовать следующий алгоритм. Прежде всего, необходимо выделить основной синдром и определить заболевание, что позволит правильно сформулировать задачи терапии. Если пациент ранее уже получал антипсихотики, то необходимо выяснить, какие именно препараты и в каких дозах были эффективны в прошлом, а какие пациентом плохо переносятся. Далее необходимо оценить характер сопутствующей патологии, которая в ряде случаев может в значительной мере повлиять на лечебную тактику (например, наличие сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета). Такие демографические показатели, как возраст и пол пациента, необходимо учитывать при выборе дозировки препарата. Как правило, дозы препаратов, назначаемые детям, пожилым пациентам и женщинам, меньше, чем дозы, необходимые взрослым пациентам мужского пола. Оценка социального статуса также важна, например, будет ли пациент иметь возможность приобретать дорогостоящий препарат, или будет ли предписанное лечение мешать социальному функционированию пациента. Если планируется терапия острого состояния в амбулаторных условиях, то доза антипсихотика должна подбираться с особой тщательностью для минимизации рисков развития побочных явлений и при этом быть эффективной для купирования острого состояния.

При терапии антипсихотиками важным принципом является монотерапия, поскольку побочные эффекты и осложнения при комбинациях антипсихотиков суммируются и потенцируются. При отсутствии лекарственного анамнеза у пациента первая доза должна быть минимальной терапевтической. При хорошей переносимости и недостаточной эффективности дозу увеличивают до средней через неделю. Если состояние пациента требует неотложной помощи, например, в связи с выраженным возбуждением, то доза антипсихотика или антипсихотиков должна быть больше. Однако после купирования ургентного состояния дозы, по возможности, должны быть снижены до средних терапевтических. К комбинации антипсихотиков прибегают, когда необходимо быстро купировать выраженное возбуждение. В этих случаях есть предпочтительные сочетания, например, галоперидол с хлорпромазином или галоперидол с азалептином. В ряде случаев избежать одновременного назначения двух антипсихотиков позволяет комбинирование антипсихотика и бензодиазепинов (например, галоперидол и феназепам). Бензодиазепиновые транквилизаторы потенцируют седативный, а в ряде случаев и антипсихотический эффект антипсихотиков, когда одним из синдромообразующих элементов является психотическая тревога. Также польза от комбинации антипсихотиков и транквилизаторов связана с тем, что последние, как условно более безопасные препараты, позволяют использовать антипсихотики, как препараты с худшим профилем безопасности, в меньших дозах. При купировании возбуждения в рамках маниакальных состояний антипсихотические препараты часто комбинируются с препаратами лития и другими нормотимиками. В этих случаях использование антипсихотиков позволяет, во-первых, быстро купировать возбуждение, во-вторых, препятствовать повторному развитию возбуждения до тех пор, пока не разовьется антиманиакальный эффект нормотимиков (обычно для этого требуется 10–14 дней).

Седативный эффект антипсихотиков развивается уже в первый час после приема препарата. В среднем купирование возбуждения происходит в течение 1–3 дней терапии антипсихотиками с выраженным седативным эффектом. При крайней степени возбуждения, при неэффективности средних терапевтических доз используют тактику «быстрой нейролептизации», когда доза антипсихотика наращивается до максимальной в течение нескольких часов. Однако эта тактика в настоящее время используется очень редко в связи с высоким риском развития осложнений. При острых состояниях быстрее проявляется и антипсихотический эффект, в некоторых случаях уже одновременно с седативным (например, при остром галлюцинозе). В большинстве случаев антипсихотический эффект развивается постепенно, в течение нескольких недель терапии. Обычно устойчивый антипсихотический эффект развивается спустя 3–6 недели терапии. Когда отмечается значительная редукция психотической симптоматики на низких или средних терапевтической дозе и при хорошей переносимости, то эту же дозу можно сохранить для длительной поддерживающей

терапии. Если для купирования острого состояния потребовалось применение высоких терапевтических доз, то после развития антипсихотического эффекта дозу антипсихотика постепенно снижают до средней терапевтической. В случаях, когда купирование острого состояния проводилось с назначением двух и более антипсихотиков, то при достижении устойчивого антипсихотического эффекта рекомендуется постепенная отмена одного из препаратов с последующим переходом на монотерапию.

Суточные дозы традиционных нейролептиков обычно назначают в два–три приема. Большинство атипичных антипсихотиков имеет более длительный период полувыведения, поэтому многие из них назначают один раз в сутки. Прогнозировать эффективность антипсихотической терапии сложно в связи с участием множества известных и еще неизвестных факторов в проявлении антипсихотического эффекта в каждом конкретном случае. В целом на хороший прогноз терапии могут указывать следующие признаки: острое начало заболевания (обострения), психомоторное возбуждение, выраженные тревога и страх, аффективная насыщенность болезненных переживаний, отсутствие систематизированных бредовых идей, высокий уровень социального функционирования в преморбиде, хорошая эффективность антипсихотической терапии в прошлом, положительный эффект после первых приемов антипсихотика. Примерно у 75% больных острыми психозами или при обострениях хронических психозов применение антипсихотиков приводит к полной редукции психотической симптоматики. При непрерывных, хронически протекающих формах заболеваний эффективность антипсихотического действия снижается.

При необходимости длительного использования антипсихотиков встает еще одна важная проблема, связанная с соблюдением пациентами врачебных рекомендаций. Часто пациенты бросают прием поддерживающей антипсихотической терапии в связи с отсутствием критики к тяжести психического расстройства и понимания необходимости длительной поддерживающей терапии. Но в ряде случаев пациенты прекращают принимать антипсихотики в связи с развитием у них труднопереносимых побочных эффектов и осложнений, ухудшающих качество жизни пациентов или представляющих самостоятельную медицинскую проблему, требующую специфической терапии. Для повышения приверженности к соблюдению врачебных рекомендаций при планировании длительной терапии антипсихотиками необходимо придерживаться следующих принципов.

- Преимущественное использование монотерапии. Следует избегать комбинаций препаратов, так как при этом снижается приверженность к соблюдению рекомендаций.

- Индивидуальный подбор антипсихотического препарата на основании характера течения заболевания, этапа заболевания, лекарственного анамнеза, сопутствующей патологии.

- Индивидуальный подбор минимальной эффективной дозы для поддерживающей терапии с минимальным риском развития побочных эффектов и осложнений.

- Проведение психообразовательных бесед, которые включают, в том числе разъяснение пациенту и (или) его близким необходимость поддерживающей терапии с объяснением пользы от лечения и возможных рисков. Например, необходимо рассказать о снижении частоты обострений заболевания, о возможных побочных эффектах терапии и о мерах, которые необходимо принять в случае их развития.

- Для поддерживающей терапии при шизофрении в настоящее время отдается предпочтение атипичным антипсихотикам в связи с лучшей их переносимостью и положительным влиянием на негативную симптоматику.

- Препаратами выбора для поддерживающей терапии, особенно в случаях, когда пациенты не следуют врачебным предписаниям, являются пролонгированные формы антипсихотиков. Их преимуществами являются: непрерывное терапевтическое воздействие, надежный контроль за приемом антипсихотика, более стабильная концентрация и более низкая суммарная доза препарата в крови, а также более удобный режим приема.

Побочные эффекты

Экстрапирамидные расстройства являются наиболее часто встречаемыми при использовании классических антипсихотиков. Проявляются у 25–40% пациентов в форме ранних дискинезий, акатизий, лекарственного паркинсонизма и поздних дискинезий. Экстрапирамидные расстройства проявляются преимущественно при использовании антипсихотиков сильного действия в средних дозах и больших дозах препаратов широкого спектра (слабого, седативного действия). Для проявления этих расстройств имеет значение предрасположенность организма. Риск возникновения экстрапирамидных расстройств значительно снижается при назначении специальных антипаркинсонических корректоров – акинетона, амизила, тремблекса, циклодола, пипольфена – с самого начала терапии антипсихотиками, особенно если используются сильные антипсихотики. Значительно реже экстрапирамидные расстройства встречаются при лечении атипичными антипсихотиками – клозапином, азенапином, оланзапином. В целом риск развития экстрапирамидных нарушений является дозозависимым. Экстрапирамидные расстройства не поддаются лечению активаторами рецепторов дофамина, такими, как леводопа и бромокриптин.

Ранние дискинезии – острые дистонические реакции, острые дистонии, пароксизмальные дискинезии. У 2–3% получающих данную терапию больных ранние дискинезии обычно возникают во второй половине дня и проявляются периодическими или постоянными сокращениями мышц в области рта, его открытием, выталкиванием языка, отведением взгляда в стороны и вверх, отклонением шеи в сторону или назад, спазмом мышц таза, «ладьевидным» животом и др. Спазмы сопровождаются вегетативными проявлениями (потливостью,

ускоренным пульсом, повышенным артериальным давлением, расширением зрачков, сухостью во рту и др.), расстройствами психики (страхом, ощущением угрозы для жизни, сужением сознания, возбуждением и др.). Продолжительность реакций – от нескольких часов до одних суток.

Паркинсонизм. Отдельные симптомы лекарственного паркинсонизма могут встречаться в 90% случаев. Их выраженность и количество во многом зависят от применяемых доз антипсихотиков. Лекарственный паркинсонизм может проявляться в виде акинезий, скованности, тремора конечностей, паркинсонической дискинезии, вегетативных и психических проявлений. Акинезия (обездвиженность вследствие прекращения произвольных движений) может проявиться уже в первый день лечения, скованность – к 3–7-м суткам. Выраженный паркинсонический синдром обычно формируется ко 2–4-й неделе и проходит через 2–4 недели после отмены антипсихотиков, но в отдельных случаях может удерживаться даже более 6 мес. Этот вид расстройств встречается чаще у женщин среднего и пожилого возраста.

Поздние дискинезии (тардивная дискинезия). Как ясно из названия, данный вид расстройства возникает после длительного лечения антипсихотиками (в среднем через два года). В этих случаях нет корреляции с видом препарата, дозами и особенностями лечения на более ранних стадиях, в том числе с предшествующими экстрапирамидными нарушениями. Поздняя дискинезия, скорее всего, является следствием гиперчувствительности D2-рецепторов дофамина в базальных ганглиях, развивающейся при длительном применении типичных антипсихотиков. Встречается с частотой от 3 до 47% в зависимости от контингента больных. Риск развития возрастает на 3% с каждым годом лечения. Он выше у женщин при наличии аффективных расстройств, выраженных экстрапирамидных симптомах, после проведения электросудорожной терапии. Чаще всего поздние дискинезии проявляются оральными симптомами – непроизвольными, координированными, ритмичными, стереотипными движениями либо гиперкинезами (реже) в виде миоклоний, тиков или дистоническими синдромами типа спастической кривошеи.

Злокачественный нейролептический синдром – следствие глубокой дофаминовой блокады рецепторов в гипоталамусе и/или базальных ганглиях при лечении мощными антипсихотиками типа галоперидола. Проявляется делириозным помрачением сознания, комой, гипертермией, выраженной мышечной ригидностью, повышенным артериальным давлением. Выявляется острая почечная и печеночная недостаточность, пневмония. Смертность достигает 12–14%.

Осложнения со стороны гормональной системы проявляется в виде дисменореи, олигоменореи и псевдогермафродитизма у женщин, гинекомастии и задержки эякуляции у мужчин, снижении либидо вследствие блокады рецепторов разного типа мезокортиколимбической системы. Следует отметить, что некоторые атипичные антипсихотики, такие как рисперидон и амисульприд также могут вызывать гиперпролактинемию.

Основной областью клинического применения антипсихотиков остается лечение шизофрении и близких к ней расстройств: купирование психотической симптоматики и предотвращение рецидивов. На сегодняшний день не существует препаратов, убедительно продемонстрировавших эффективность в отношении негативных и когнитивных симптомов шизофрении. Ряд антипсихотиков второго поколения эффективен и рекомендован к применению в монотерапии и комбинации с другими препаратами при аффективных расстройствах.

Контрольные вопросы

1. Классификация антипсихотических препаратов.
2. Механизм действия антипсихотических препаратов.
3. Спектр фармакологической активности нейролептиков.
4. Седативная и антипсихотическая активность антипсихотиков.
5. Показания к применению антипсихотиков.
6. Клиническое использование и выбор препарата.
7. Побочные эффекты и осложнения антипсихотиков.

ГЛАВА 4. ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

Транквилизаторы — это лекарственные препараты, избирательно подавляющие эмоциональную напряженность, уменьшающие тревожность, страх, снижающие психический стресс. Неудивительно, что это самый распространенный класс психотропных лекарственных средств, а среди нейротропных препаратов по популярности они уступают только ненаркотическим анальгетикам.

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-х годов 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. Обращает на себя внимание преимущественное использование в клинической практике транквилизаторов как препаратов, не требующих сложной методики терапии, достаточно свободных от побочных эффектов и безопасных 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. 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. В настоящее время из транквилизаторов наиболее широко используются производные бензодиазепина. Бензодиазепины обладают транквилизирующим, снотворным, противосудорожным, миорелаксирующим действием. Это лекарственные средства, способные устранять в первую очередь чувство тревоги, страха, нервного напряжения (анксиолитическое, антифобическое действие). Помимо этого они оказывают общеуспокаивающее (седативное) действие, в разной степени выраженное снотворное действие и понижают мышечный тонус.

Терапевтический эффект начинает проявляться с началом приема препарата. Дозозависимое противотревожное средство позволяет врачу выбрать препарат и дозу во время первого визита пациента, нет необходимости титровать дозу и ждать наступления эффекта 2–3 недели, он наступает быстро. Сам пациент не испытывает субъективных неприятных нежелательных действий с начала приема препарата, оценивает противотревожное действие как «мягкое» и «естественное», и почти никогда не отказывается от приема препара-

та. Бензодиазепиновые анксиолитики имеют высокое соотношение между средней летальной и средней эффективной дозами. Передозировка бензодиазепинов умышленная или случайная реже, чем другие психотропы, приводит к развитию комы, остановки дыхания и смерти. Главным лимитирующим фактором для назначения бензодиазепинов являются развитие привыкания, повышение толерантности, необходимость увеличения дозы для поддержания эффекта при длительном употреблении и формирование лекарственной зависимости несмотря на то, что многие авторы считают возможность развития зависимости сильно преувеличенной. В этой связи Согласительная комиссия ВОЗ (1996) не рекомендует применять бензодиазепиновые препараты непрерывно более 2–3 недели. Бензодиазепиновые производные также обладают феноменом «поведенческой токсичности» (заторможенность, миорелаксация, отсутствие мотиваций) и способностью вызывать мнестические нарушения. В последние годы наблюдается новый всплеск интереса к анксиолитикам с небензодиазепиновым механизмом, у которых противотревожный эффект приближается к бензодиазепиновым производным, а проявления нежелательных эффектов несколько ниже. Небензодиазепиновые анксиолитики имеют совершенно другую химическую структуру и, следовательно, не имеют отношения к бензодиазепинам на молекулярном уровне.

Классификация анксиолитиков представлена в таблице 3.

Таблица 3.

Классификация анксиолитиков

<i>Вид транквилизаторов</i>	<i>Название препаратов</i>
короткого действия	мидазолам гидрохлорид, малеинат
средней продолжительности действия	оксазепам (нозепам, тазепам) лоразепам
длительного действия	хлордиазепоксид (хлорзепид, элениум) диазепам (сибазон, седуксен) феназепам
слабые (дневные) транквилизаторы	альпразолам, медазепам (мезапам, рудотель), тофизопам (грандаксин), гизазепам
анксиолитики различных химических групп	мебикар, пирроксан, буспирон

Механизм действия анксиолитиков

Анксиолитический (транквилизирующий) эффект связан с угнетением структур мозга (лимбической системы, гипоталамуса, ретикулярной формации ствола мозга, таламических ядер), ответственных за регуляцию эмоциональных реакций. В настоящее время хорошо изучен механизм действия производных бензодиазепина. В мозге были обнаружены «бензодиазепиновые» ре-

цепторы, тесно связанные с рецепторами γ -аминомасляной кислоты (ГАМК). ГАМК – универсальный тормозной нейромедиатор, реализующий свои функции через открытие в мембране нейрона каналов для иона хлора. Возбуждение бензодиазепиновых рецепторов активирует ГАМКА- рецепторы. При этом повышается частота открывания каналов для ионов хлора, возникает гиперполяризация мембраны и угнетение нейрональной активности. Бензодиазепины усиливают ГАМКергическое торможение на всех уровнях ЦНС.

Выделено несколько подтипов бензодиазепиновых рецепторов, расположенных на мембранах нейронов структур мозга, регулирующих эмоциональное состояние человека (лимбическая система, гипоталамус, ядра таламуса) и в спинном мозге. Поэтому бензодиазепины обладают разносторонней активностью: анксиолитической («противотревожной») – устранение страха, тревоги, напряжения), седативной, снотворной, миорелаксирующей и противосудорожной.

Фармакологические эффекты анксиолитиков

1. Анксиолитический эффект связан в основном с влиянием препаратов на бензодиазепиновые рецепторы миндалевидного комплекса лимбической системы. Этот эффект присущ всем препаратам, но особенно феназепаму, диазепаму, хлордиазепоксиду, лоразепаму, мепробамату, амизилу.

2. Седативный эффект связан с действием препаратов на другой тип бензодиазепиновых рецепторов, локализованных в ретикулярной формации ствола мозга, неспецифических ядрах таламуса. Эффект выражается в устранении чрезмерного возбуждения и двигательной активности. Наиболее выражен этот эффект у феназепама, диазепама, лоразепама, но мало проявляется у мезапама, мидазолама. Седация усиливается с увеличением дозы препаратов и при длительном лечении.

3. Тип рецепторов, локализованных в гиппокампе, обеспечивает противосудорожный эффект бензодиазепинов. Диазепам, клоназепам являются ведущими средствами противосудорожной терапии.

4. Через свои рецепторы вставочных нейронов спинного мозга бензодиазепины снижают тонус скелетной мускулатуры, их относят к центральным миорелаксантам (в отличие от курареподобных средств (тубокурарин и др.) периферического действия, блокирующих нервно-мышечные синапсы). Умеренное миорелаксирующее действие бензодиазепинов является положительным свойством, так как снижает настороженность, тревогу, помогает снять нервное беспокойство, как правило, сопровождающееся мышечным напряжением. Миорелаксация хорошо выражена у диазепама, слабо проявляется у дневных транквилизаторов. Вместе с тем глубокая миорелаксация не всегда желательна, поскольку может помешать инициативности, вниманию, принятию активных решений.

5. Снотворный эффект обуславливает быстрое наступление сна, увеличивает его продолжительность и удлиняет действие средств, угнетающих цен-

тральную нервную систему. Наиболее выраженным снотворным эффектом обладают нитразепам, диазепам, феназепам.

6. Транквилизаторы способствуют потенцированию и пролонгированию действия наркотических анальгетиков, наркозных, местных анестетиков; поэтому они широко используются в анестезиологической практике.

7. Амнестический эффект – вызывают в больших дозах.

8. Вегетотропный эффект. Препараты снижают активность симпатикоадреналовой системы, ослабляя вегетативные компоненты эмоциональных реакций, что используют при лечении психосоматических заболеваний – гипертонической болезни, аритмии и др.

Правила назначения бензодиазепинов

- Тщательный отбор пациентов.
- Не прописывать бензодиазепины молодым пациентам.
- Начинать с максимально малой дозы.
- Если не наблюдается улучшения в течение 4-6 недель, прекратить лечение.
- При панических атаках, фобических расстройствах предпочтительно использовать антидепрессанты.
- Выписывать рецепт на ограниченный период времени.
- Предпочтение при лечении тревоги бензодиазепинами с длительным периодом полувыведения.
- Пожилым и соматически ослабленным больным назначаются препараты без активных метаболитов.
- Соблюдать осторожность с пациентами, склонными к зависимости.
- Постоянное наблюдение за больными, получающими бензодиазепины.

Применение транквилизаторов

- Неврозы, неврозоподобные состояния.
- Психосоматические нарушения (при гипертонической болезни, стенокардии, аритмиях, язвенной болезни, кожных заболеваниях).
- Премедикация и атаральгезия (в сочетании с наркотическими анальгетиками и другими нейротропными средствами) в анестезиологии.
- Предупреждение и снятие судорожного статуса.
- Спастические состояния скелетной мускулатуры (при поражениях головного и спинного мозга), гиперкинезы.
- Абстиненция при алкоголизме и наркомании.
- Бессонница (чаще при нарушении засыпания).

Побочные эффекты транквилизаторов

Побочными эффектами помимо неоднократно упоминавшихся эффектов седативного характера можно назвать весьма редкие (у 0,5—0,7% больных) парадоксальные реакции двигательной активации, раздражительности, страха и усиления тревоги, бессонницу. Может быть и не снижение, а усиление психической депрессии. Все это обычно исчезает при отмене препарата. Возмож-

ны также индивидуальная непереносимость, кожные поражения, в том числе аллергического характера, головная боль, тошнота, нарушения менструального цикла, потенции и полового влечения. Возможно также изменение аппетита, ведущее в конечном счёте к похудению, реже — к увеличению массы тела.

На сердечно-сосудистую систему эти лекарства, как правило, не влияют и, хотя при передозировках несколько замедляют и ослабляют работу сердца и немного снижают давление, полностью их не подавляют. Отмечены единичные случаи остановки дыхания. Замедляя перистальтику кишечника, бензодиазепины могут вызвать запоры. Изредка возможны изменения функций других органов и систем, например, печени, крови.

Поскольку препараты этого класса действуют на эмоциональный фон, устраняя неприятные эмоции, они, как уже говорилось, могут вызывать зависимость. Так как лекарства-бензодиазепины имитируют действие эндогенных бензодиазепинов, функционирование и метаболизм последних изменяется, их место заменяет препарат, а при отмене возникает нехватка этих функций. Поэтому зависимость, по крайней мере при использовании бензодиазепиновых средств, как психическая, так и физическая. Развитие лекарственной зависимости возможно даже внутриутробно, так как бензодиазепины хорошо проникают через плаценту. После рождения у младенца может наблюдаться синдром отмены. Точно так же препарат может попасть в организм ребенка с грудным молоком.

Кроме того при длительном приеме этих препаратов может развиваться привыкание и их эффект постепенно падает. Чтобы избежать лекарственной зависимости и толерантности следует принимать препараты с перерывами и не дольше трех-четырёх недель.

Злоупотребления седативными средствами

Одним из побочных эффектов и неприятных свойств большинства седативных препаратов этих классов при длительном применении является развитие толерантности и даже зависимости. Из-за возможности развития зависимости при лекарственном употреблении препаратов их отменяют, постепенно снижая разовую дозу или удлиняя интервалы между приемами. Делают специальные перерывы в систематическом применении лекарства.

Под **злоупотреблением седативными средствами** подразумевается эффект, близкий к снотворному, а эти вещества так и называют — «седативными или снотворными». Зависимость от седативных препаратов возникает, во-первых, когда больной начинает лечиться сам из-за снижения успокаивающего или снотворного эффекта вследствие развития привыкания (о котором пациент не догадывается). Такая инициатива больного стимулируется доступностью препаратов седативного действия: их легче и охотнее выписывают врачи. При таком «медицинском» использовании препарата привыкание развивается медленно и лекарство «перестает помогать» (по мнению больного) через несколько лет при нерегулярном или через несколько месяцев при регулярном приеме.

Отмечается, что к транквилизаторам бензодиазепинового ряда – диазепаму (седуксену, реланиуму, сибазону, валиуму), элениуму (либриуму), нитразепаму (эуноктину, радедорму) – может возникнуть привыкание. При длительном регулярном употреблении повышается толерантность, появляется психическая зависимость.

Клиника опьянения транквилизаторами

При приеме бензодиазепинов внутрь клиническая картина острой интоксикации неодинакова и зависит от того, какой препарат принят. Так, например, радедорм вызывает опьянение, больше похожее на алкогольное, сочетающееся с выраженной заторможенностью, сонливостью, мышечной релаксацией. Седуксен вызывает эйфорию. Прием феназепама ведет к расторможенности, немотивированной двигательной активности. Однако существуют и общие для всех производных бензодиазепина закономерности действия. Действие препарата начинается через 15–20 минут. Появляется ощущение распространяющегося по всему телу тепла, головокружение, легкий шум в голове. Исчезают тягостные, неприятные мысли, повышается настроение. Четкость восприятия окружающего снижается, переключение внимания затруднено, скорость реакции заметно падает. Отмечаются неврологические расстройства: атаксия, дизартрия, гипорефлексия. Вегетативная симптоматика проявляется сухостью кожи, слизистых оболочек, расширением зрачков, их вялой реакцией на свет, незначительным снижением частоты сердечных сокращений.

Диагностика интоксикации порой бывает, затруднительна, поскольку после приема терапевтических доз испытуемые, как правило, не без успеха диссимилируют симптоматику опьянения. Безусловным подтверждением является обнаружение с помощью химических методов производных бензодиазепина в крови.

При клиническом обследовании диагностика базируется на учете:

– психических симптомов: снижения внимания, некоторой речевой заторможенности, затруднения при выполнении арифметических действий и произнесении скороговорок;

– вегетативных и неврологических расстройств: нечеткого выполнения стато-координационных проб, нистагма, сухости языка и наличия на нем налета коричневого или серого цвета, расширения зрачков, вялости сухожильных рефлексов.

Характерным для опьянения всеми видами транквилизаторов является легкое оглушение: больные отвечают с задержкой, переспрашивают вопросы, реагируют медленно, внимание привлекается с трудом. Речь делается смазанной, походка неустойчивой. Зрачковые реакции на свет и сухожильные рефлексы ослабевают.

Клиника интоксикации (передозировки транквилизаторами)

Тяжелое отравление производными бензодиазепина встречается редко, поскольку эти препараты обладают значительной терапевтической широтой. Та-

кая интоксикация бывает следствием недостаточной информированности либо аутоагрессивных намерений. В этом случае развивается сопорозное расстройство сознания, переходящее в кому, отмечается арефлексия, атония, мидриаз. Впоследствии, а при передозировке довольно быстро, наступает сон (на сленге транквилизаторы называют «сонниками»), который может перейти в сопор и кому атонического типа.

Клиника токсикомании снотворными средствами

При развитии заболевания появляется синдром измененной реактивности, проявляющийся в повышении толерантности и изменении форм опьянения, а также возникают психозы. Дозы, многократно превышающие терапевтические, вызывают повышение эмоционального тонуса, продуктивные психопатологические симптомы (иллюзии, галлюцинации), расстройство сознания по типу сумеречного, психомоторное возбуждение. Внутривенное введение седуксена в дозе, превышающей терапевтическую, вызывает эйфорию, близкую по качеству переживаний к морфинной, но уступающей ей по интенсивности. Кроме того, в действии внутривенно введенного диазепама отчетливо выражен снотворный эффект. В результате длительного злоупотребления бензодиазепином меняется личность больного. Вначале возникает неврозоподобное расстройство – раздражительность, вспыльчивость, рассеянность, утомляемость. Впоследствии формируется психопатоподобное нарушение – гневливость, возбудимость, агрессивность. При токсикоманическом «стаже» свыше двадцати лет возникает психоорганический синдром – эмоциональная лабильность со склонностью к гипотимным проявлениям, нарушения памяти и интеллекта. Несмотря на длительность злоупотребления, картина слабоумия не развивается.

Клиника барбитурового опьянения

Первая фаза действия снотворного возникает сразу же после введения. Она представляет собой рауш-наркоз: наркотизирующийся чувствует мгновенное оглушение, мягкий удар в голове, в глазах темнеет, появляются светящиеся точки, круги. В этой фазе возникают расширение зрачков, гиперемия кожи верхней части туловища и слизистых оболочек, резкая мышечная слабость. Длительность первой фазы – несколько секунд.

Вторая фаза действия снотворного заключается в переживании беспричинного веселья, желании двигаться, действовать, что-то предпринимать. Моторная активность повышается, движения становятся беспорядочны, хотя пациент полагает, что действия его целенаправленны, качество осмысления и суждений резко снижены, внимание крайне отвлекаемо, тема речи постоянно меняется. Опьяневший легко раздражаем – веселость тут же переходит в гнев. Восприятие окружающего искажается. Психические дисфункции сопровождаются грубыми неврологическими расстройствами: нарушением координации, снижением рефлексов, латеральным нистагмом. Зрачки расширены, кожа лица гиперемирована, движения размашистые, грубые, язык обложен грязноватым налетом. Частота пульса и АД снижены, повышено потоотделение, температу-

ра тела снижается на один градус. Вторая фаза длится два–три часа. Постепенно двигательная активность снижается, опьяневший засыпает.

Третья фаза действия снотворного – сон. Наблюдается бледность, брадикардия и гипотензия. Мышцы вялы, конечности тяжелы и расслаблены. Сон краток, длится три–четыре часа, в ближайшую ночь засыпание часто бывает затрудненным.

Четвертая фаза действия снотворного наблюдается при пробуждении – появляется вялость, чувство разбитости, неспособность сосредоточиться. Движения неловки, наблюдается мышечная слабость, снижение сухожильных рефлексов, горизонтальный нистагм в крайних отведениях, отмечается головная боль, часто тошнота и рвота, аппетит отсутствует, но бывает жажда.

Клиника барбитуровой токсикомании

Начальная стадия. Синдром измененной реактивности в первой стадии заболевания складывается из возросшей толерантности (трех–пяти–кратной) исчезновения защитных реакций на передозировку, систематического приема препарата в дневные часы. Синдром психической зависимости проявляется в усилении влечения, меняется мотивация приема: средство, принимаемое для засыпания, используется для получения эйфорических ощущений. На этой стадии еще возможно удовлетворение приемом спиртного (показатель неспецифичности психических влечений), но по мере углубления зависимости, подъема толерантности, влечение может быть удовлетворено только психоактивным веществом, к которому образовалась зависимость. Обсессивное влечение выражено, в отсутствие препарата возникает раздражительность, напряженность, гневливость, гипотимия – неврозоподобная симптоматика. Продолжительность второй стадии три–четыре месяца, но может и сокращаться до двух–трех недель (у больных алкоголизмом, психопатических личностей).

Развернутая стадия. Во второй стадии толерантность устанавливается на одном уровне, появляется синдром физической зависимости, утрачивается количественный контроль. Обычная суточная доза – 1 г, но возможны и 1,5–2 г. Прием наркотика становится обязательным, постепенно меняется характер опьянения, исчезают заторможенность и неловкость движений, они достаточно координированы. Для усиления действия снотворного наркоманы используют питье (ванна, прием теплой воды даже при парентеральном введении), малое количество легкого вина. Больные не так расторможены и болтливы. Возбудимость снижается, появляется застреманность аффектов, приступы гнева, агрессии. Речевая функция однообразна, олигофазична: она отражает дисфорические переживания. В сочетании с застойным злобным аффектом и двигательной активностью барбитуроман во второй стадии болезни представляет опасность для окружающих. Третья фаза наркотической интоксикации теперь не наступает. На обычных дозах заснуть токсикоман может только в обычные предночные часы и при условии приема увеличенной дозы спиртного. Синдром психической зависимости развивается параллельно синдрому изменен-

ной реактивности и обогащается возможностью оптимального психического функционирования в интоксикации. Синдром физической зависимости при злоупотреблении снотворными формируется быстро, средний срок – полгода с начала систематического приема.

Абстинентный синдром развивается в течение первых суток после последнего приема наркотика, выделяется четыре фазы. Первая фаза абстинентного синдрома проявляется в расширении зрачков, бледности, чувстве неудовлетворенности, беспокойства. Вторая фаза наступает к концу первых суток: мышечная гипотония, судорожное сведение икроножных мышц, мелкий тремор, подъем артериального давления, тахикардия. Больной дисфоричен, часто тревожен, не лежит в постели, при ходьбе пошатывается. Третья фаза абстинентного синдрома проявляется на третьи сутки воздержания, включает всю предшествующую симптоматику, отличается появлением болей в желудке, рвотой, поносом, болью в крупных суставах, давящих, тянущих болей в области сердца. Четвертая фаза развивается к концу третьих суток отнятия и обозначает апогей абстинентного синдрома, у 75% больных возникают судорожные припадки до трех–пяти раз в сутки.

Конечная стадия. У лиц, злоупотребляющих снотворными, III стадия наблюдалась редко. Синдромы измененной реактивности, психической и физической зависимости претерпевают дальнейшее динамическое изменение. Дозировка снотворных у старших возрастных групп уменьшается. Наглядны снижение толерантности и утрата способности ощущать эйфорию. Больные сочетают наркотик с алкоголем и даже нейролептиками. Каждое опьянение, даже умеренной степени, сопровождается амнезиями. Доставая некоторое количество препарата, больной не может распределить его по часам и дням. Приняв весь запас, он впадает в оглушенное состояние и несколько дней выходит из него. Влечение к наркотику постоянно. Поведение определяется неудержимым компульсивным влечением. Абстинентный синдром утрачивает яркость, насыщенность и четкую фазность. Больной вял, крайне слаб, депрессивен. Наблюдаются остаточные явления абстиненции – отсутствие аппетита, трудности засыпания и пробуждения, депрессия, суицидальные мысли. Возникает «барбитуровая депрессия».

Происходит истощение организма, у больных резко падает работоспособность, наблюдается утомляемость, истощаемость внимания, невозможность интенсивной деятельности. Сужается сфера интересов. Психическое истощение проявляется в эмоциональной неустойчивости даже вне состояний дисфории. Внешний вид больных характерен: они бледны, цвет кожи с землистым грязным оттенком. Трофические нарушения представлены красной гнойничковой сыпью, раны долго не заживают, гноятся, глаза и волосы теряют блеск. При соматическом обследовании обнаруживается поражение печени (различные этапы поражения печени, цирроз), коричневый налет на языке, потеря аппетита и склонность к запорам. Осложнение злоупотребления снотворными

может быть определено как состояние энцефалопатии – органического поражения головного мозга (психоорганического синдрома). При длительном злоупотреблении развивается деменция.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение понятию «Транквилизаторы».
2. Классификация анксиолитиков.
3. Механизм действия анксиолитиков.
4. Фармакологические эффекты анксиолитиков.
5. Правила назначения бензодиазепинов.
6. Применение транквилизаторов.
7. Побочные эффекты транквилизаторов.
8. Злоупотребления седативными средствами.
9. Клиника опьянения транквилизаторами
10. Клиника токсикомании снотворными средствами.
11. Клиника барбитурового опьянения.
12. Клиника барбитуровой токсикомании.

ГЛАВА 5. АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Антидепрессанты (АД) назначаются при депрессивных расстройствах различной психопатологической структуры: эндогенных, психогенных, реактивных, инволюционных, невротических, а также обсессивно-компульсивном расстройстве и дистимии. Такие больные утверждают, что изменения их состояния качественно отличаются от обычного ухудшения настроения, хотя и плохо описываются словами. Эти больные хорошо осознают свои психические дефекты, — их когнитивная сфера сохранна. Кроме того, АД эффективны в лечении стрессовых расстройств (психосоматических или посттравматических), хронического болевого синдрома, применяются в комплексной терапии паркинсонизма, каталепсии, импотенции и других состояний. АД противопоказаны при бредовых расстройствах, психомоторном возбуждении, маниакальном состоянии, судорожных синдромах, артериальной гипертензии, нарушении мозгового кровообращения, сахарном диабете, глаукоме, аденоме предстательной железы.

Необходимо также отметить, что за последние десятилетия существенно расширилось использование антидепрессантов в других лечебных специальностях за пределами психиатрии – в частности, неврологии, кардиологии, онкологии, а также в общей медицинской практике. Объем использования антидепрессантов в других лечебных специальностях за пределами психиатрии в ряде европейских стран в последние 10–15 лет уже вполне сопоставим с тем, что назначается психиатрами, а в некоторых странах (например, в Австрии) его даже превышает.

В последние годы широкое распространение получил известный подход, постулирующий равноэффективность действия всех антидепрессантов, что аргументируется с позиций «доказательной» медицины: результаты многочисленных контролируемых клинических исследований показывают, что доля так называемых «респондеров» к каждому из препаратов этого класса составляет порядка 60%. Вместе с тем, с позиций фармакологии, несуразность подобного подхода подчеркивается разнородной нейрохимической активностью препаратов и различающимся спектром их клинического действия с учетом появления специфических и неспецифических эффектов. Кроме того, существуют и формально-правовые разграничения в использовании антидепрессантов, так, отдельные препараты, обладающие антидепрессивной активностью, находятся в свободном торговом обороте аптечной сети, оборот же других строго контролируется государством.

Поскольку депрессии, касаясь эмоциональной сферы, ощущаются субъективно, переносятся с трудом и не воспринимаются окружающими как «сумасшествие», т. е. как что-то постыдное, и вызывают сострадание, эти заболевания выявляются лучше других психических нарушений. Возможно, этим объяс-

няется такая распространенность депрессий. Как бы то ни было, антидепрессанты — один из наиболее популярных классов психотропных препаратов, уступающий только транквилизаторам, которые тоже используют для борьбы с «ненужными» настроениями, с тревожностью, для успокоения. В отличие от таких препаратов и веществ, как психостимуляторы и наркотики, антидепрессанты не улучшают настроения. Многие из лекарств, применяемых для лечения депрессий, не влияют на настроение здоровых людей. Эти средства устраняют стойкое плохое настроение и связанные с ним вегетативные расстройства, ухудшение сна, аппетита, психической и физической активности. Небольшая активация и эйфория или седативное действие, вызываемые антидепрессантами и веществами с антидепрессивной активностью в нормальных условиях, т.е. без депрессии, рассматриваются как побочный эффект.

Механизм действия

Известно участие эндогенных опиоидов и их антагонистов в генерации эмоций различного знака. Известны изменения некоторых медиаторных систем в определенных участках мозга при реализации тех или иных эмоций. Эти изменения не связаны с каким-то одним нейротрансмиттером, а касаются практически всех медиаторов. С изменениями настроения, в том числе патологическими, коррелируют гормональные сдвиги. Однако они не всегда специфичны для тех или иных эмоциональных изменений. В настоящее время преобладает мнение, что отрицательное настроение, в том числе депрессии, связаны с изменением функционирования моноаминергических систем, в первую очередь норадреналина и серотонина. Дефицит норадреналина обычно сопровождается снижением общей активности, а ГАМК-ергическим торможением норадренергической и серотонинергической активности объясняют анксиолитический эффект бензодиазепинов.

Антидепрессивный эффект проявляется не сразу после воздействия, а через несколько дней или даже недель регулярного приема препарата. В то же время для биохимических изменений достаточно одного введения — через несколько минут (или десятков минут) после всасывания и достижения мишени препарат тем или иным путем активирует медиаторную систему. Если бы депрессия была связана с недостаточностью соответствующего медиатора, эффект проявлялся бы сразу, «на кончике иглы». Однако после регулярного воздействия антидепрессанта чувствительность постсинаптических рецепторов этих медиаторных систем снижается. По времени это совпадает с проявлением антидепрессивного эффекта препарата. То есть, что депрессия связана не с дефицитом норадреналина и серотонина, а, скорее, наоборот, с их избыточной активностью. По-видимому, мозг защищается от усиления воздействия медиатора антидепрессантом, уменьшая плотность и снижая чувствительность своих постсинаптических рецепторов.

Механизм депрессивных эмоциональных расстройств не сводится только к норадренергическим и серотонинергическим изменениям. Для возникнове-

ния депрессии активация этих медиаторных систем необходима, но недостаточна, также как для антидепрессивного эффекта необходимо, но недостаточно угнетение этих систем. Создатели первых антидепрессантных препаратов не могли опираться на эти положения. Эти закономерности были выведены из результатов изучения механизмов действия уже созданных лекарственных средств.

Классификация

В настоящее время выделяют две группы «типичных» (классических) антидепрессантов и «атипичные» антидепрессанты, куда входят все остальные препараты этого класса.

Трициклические антидепрессанты (ТЦА). Эти препараты, к которым относятся амитриптилин, имипрамин (мелипрамин), кломипрамин (анафранил), пипофезин (азафен), не обладают селективным действием в отношении отдельных моноаминергических систем. Связываясь с белкомтранспортером на уровне пресинаптической мембраны и блокируя тем самым обратный захват моноаминов, препараты повышают функциональную активность моноаминергической передачи (серотонин-, норадреналин-, и в меньшей степени дофаминергической).

Теоретически подобный механизм действия предполагает «универсальность» терапевтической активности, т.е. потенциальную эффективность ТЦА при различных вариантах депрессии. Действительно, имеются многочисленные доказательства высокой эффективности антидепрессивного действия этих препаратов. Как результат, ТЦА до сих используются в качестве «золотого стандарта» при проведении как экспериментальных, так и клинических исследований антидепрессантов. С другой стороны, ряд факторов ограничивает повсеместное применение ТЦА. Во-первых, несмотря на отсутствие нейрохимической селективности, отдельные представители ТЦА характеризуются различной тропностью к тем или иным моноаминергическим системам. К примеру, кломипрамин блокирует обратный возврат преимущественно серотонина (превосходя в этом отношении антидепрессанты группы СИОЗС) и в значительно меньшей степени влияет на норадреналин и дофамин. Можно полагать, что при депрессивных состояниях, патогенез которых связан с дисрегуляцией катехоламинергических процессов, данный препарат, вероятно, окажется недостаточно эффективным. Во-вторых, ТЦА обладают выраженными неспецифическими эффектами. в первую очередь седативным (амитриптилин) и стимулирующим (имипрамин), что ограничивает применении данных препаратов в соответствующих клинических ситуациях. В-третьих, основным недостатком ТЦА является выраженность их побочного действия. Помимо влияния на моноаминергические процессы, эти препараты вызывают целый ряд дополнительных (вторичных) нейрохимических эффектов.

Выраженность побочных эффектов нередко провоцирует врачей на применение неадекватно низких дозировок, а также существенно уменьшает

приверженность пациентов к терапии, тем самым ее эффективность резко снижается. С другой стороны, риск тяжелых отравлений ТЦА может определять использование этих средств пациентами с суицидальными наклонностями для «реализации» своих стремлений. В связи с этим не рекомендуется назначать эти препараты так, чтобы у больного могло скопиться достаточное количество средства для совершения суицида. Безусловно, соотношение риск/польза при применении ТЦА не всегда оказывается оптимальным, что приобретает особую актуальность при терапии легких депрессивных или тревожных состояний. Напротив, при тяжелой степени расстройств (в том числе депрессии с психотическими симптомами) ТЦА становятся препаратами первой линии.

Ингибиторы моноаминоксидазы могут подавлять активность фермента необратимо, «насовсем». Восстановление активности моноаминоксидазы вскоре после ее «выключения» таким антидепрессантом невозможно и организму приходится синтезировать MAO заново, что, конечно, невыгодно и требует около двух недель. Все необратимые ингибиторы MAO неизбирательны, при их действии организм временно «теряет» обе формы фермента. Тем не менее, неизбирательных ингибиторов MAO необратимого действия среди антидепрессантов-ингибиторов MAO большинство, теперь их применяют редко.

Антидепрессивный эффект развивается через одну - две недели после хронического применения, а не в результате активации моноаминергических транзиттерных систем через несколько часов после однократного воздействия препарата. Уменьшение плотности и чувствительности постсинаптических моноаминовых рецепторов, о котором говорилось выше, у данной группы препаратов не обнаружено, хотя этот механизм их действия не исключен. Возможно, эффект связан с действием на какие-то другие биохимические, в том числе медиаторные, системы. Как бы то ни было, все эти лекарственные средства разного химического строения объединяет способность угнетать фермент MAO, поэтому они объединены в группу ингибиторов MAO.

Эти препараты нельзя применять вместе со многими другими лекарственными средствами, так как они резко усиливают и продлевают биохимические эффекты этих средств. Такое комбинированное действие становится токсичным. Из-за длительного угнетения MAO и некоторых других ферментов во всем организме повреждаются различные внутренние органы, например, печень. Ингибиторы MAO этой группы возбуждают ЦНС, что помимо психологического возбуждения, эйфории, может приводить к бессоннице, тремору, снижается судорожный порог (несмотря на возбуждающее, эйфоризирующее действие этих препаратов, привыкание к ним и зависимость от них не развивается). Совместное действие этих антидепрессантов с алкоголем, наркотическими анальгетиками (которые могут использоваться больными как наркотики) и рядом седативных лекарственных средств ведёт к резкому торможению активности ЦНС, что, в свою очередь, приводит к падению давления, угнетению дыхания и расстройству сознания.

Применение антидепрессантов этой группы крайне неудобно практически — использование этих лекарств требует соблюдения специальной диеты. Дело в том, что МАО разрушает не только амины головного мозга, но и другие вещества на периферии, в том числе соединения, усиливающие выброс норадреналина, например, тирамин. Тирамин в больших количествах содержится во многих пищевых продуктах, таких как сыр, копчености, сметана, кефир, кофе, шоколад, красное вино, куриная и говяжья печень, пиво, бобовые, дрожжи, бананы, авокадо, консервированные финики. В нормальных условиях тирамин из этих продуктов метаболизируется моноаминоксидазой, выделяющейся из стенок кишечника и из печени. При угнетении активности МАО тирамин из продуктов не разрушается и активирует выброс норадреналина, который и так накапливается в пресинаптических окончаниях вследствие ингибирования фермента. Таким образом, действие ингибиторов МАО в этом случае имеет две мишени, связанные с активацией норадренергической активности: 1) подавление метаболизма норадреналина (что приводит к увеличению количества этого медиатора) и 2) угнетение разрушения тирамина (что приводит к усилению выброса норадреналина из нервных окончаний). Такое избыточное действие этого нейротрансмиттера приводит к гипертоническому кризу, стенокардии, сердечной аритмии, повышению температуры, судорогам, повышению внутриглазного давления и другим острым расстройствам. Такой эффект ингибиторов МАО, развивающийся в присутствии тирамина, назвали «тираминовым» синдромом. Иногда его также называют «сырным эффектом». Пациенту нужно помнить весь список «запрещённых» продуктов. Больной может ошибиться, что-то забыть, и в результате разовьется «тираминовый» синдром. Больные с депрессией склонны к суициду, поэтому не исключено, что нарушение диеты (тем более такое приятное, как красное вино, куриная печень, авокадо) может быть целенаправленным.

Неизбирательные ингибиторы МАО обратимого действия также угнетают активность как МАО-А, так и МАО-В, но только на время. Их действие короче, эффект выражен слабее, зато они менее токсичны, у них меньше побочных эффектов. Эти препараты не требуют соблюдения специальной диеты — хотя артериальное давление при сочетании таких лекарств с тирамином может повышаться, это не столь катастрофично, как при взаимодействии тирамина с ингибиторами МАО необратимого действия. Тем не менее, ингибиторы МАО и этой группы не следует применять совместно с препаратами, усиливающими функции норадренергической и серотонинергической систем, повышающих давление крови. К неизбирательным ингибиторам МАО обратимого действия относятся инказан (метралиндол), индопан, сиднофен. У индопана и сиднофена настолько выраженное активирующее действие, что их даже относят к психостимуляторам. Тем не менее, они обладают и антидепрессивными свойствами. Поскольку медиаторы в нервной системе разрушаются моноаминоксидазой типа А, исследователей, занимающихся созданием антидепресс-

сантов, мало интересовали обратимые ингибиторы МАО-Б. В конце концов, были созданы ингибиторы МАО-А обратимого действия. Из-за своей «обратимости» их эффект, короче и слабее, чем у ингибиторов необратимого действия. Они в большинстве своем не требуют соблюдения диеты, побочные эффекты менее выражены и сходны с теми, которые наблюдаются при использовании неизбирательных ингибиторов МАО обратимого действия.

По психиатрическим показаниям в нашей стране применяются исключительно обратимые ингибиторы моноаминоксидазы типа А (ОИМАО-А): пирлиндол (пиразидол), моклобемид, которые характеризуются не только обратимостью, но и селективностью действия, блокируя только тот подтип фермента (подтип А), который участвует в деградации моноаминов. Тем самым, эти препараты могут назначаться без особого риска клинически значимых взаимодействий с лекарственными и пищевыми продуктами. Принципиально не отличаясь от ТЦА по направленности влияния на моноаминергические процессы, ОИМАО-А в целом, вероятно, уступают им по выраженности терапевтического эффекта.

Имеются данные о превосходящей эффективности ИМАО по сравнению с другими группами антидепрессантов при лечении атипичной депрессии (в понимании англоязычных авторов), сопровождающейся такими симптомами, как повышенная эмоциональная реакция на внешние раздражители, повышенный аппетит или увеличение веса, повышенная сонливость, ощущение «свинцовой» тяжести в конечностях.

К *неспецифическим трициклическим ингибиторам обратного захвата моноаминов*, т. е. к препаратам, угнетающим захват обоих медиаторов, относятся имипрамин, амитриптилин (триптизол, эливел), доксепин (синекван) и, видимо, азафен. Амитриптилин — наиболее распространенный и один из наиболее активных антидепрессантов. Помимо сильного антидепрессивного действия, у этого препарата имеется также анксиолитический и выраженный седативный эффекты. Лечебное действие развивается через 10—20 дней после начала приема. М-холиноблокирующий и противогистаминный эффекты амитриптилина сильнее, чем у имипрамина. При длительном воздействии препарата развивается зависимость к нему. Несмотря на выраженный седативный эффект, препарат противопоказан при эпилепсии. Побочные эффекты сходны с имипрамином.

Доксепин помимо антидепрессивных обладает также седативными и анксиолитическими свойствами. Действие и противопоказания сходны с амитриптилином. Возможно развитие зависимости. Азафен — самый мягкий трициклический антидепрессант и оказывает также седативное действие. Его применяют при легких и средних депрессиях. Так как у него нет холинолитического действия и отсутствуют многие побочные эффекты, его удобнее применять при амбулаторном лечении. К трициклическим антидепрессантам, угнетающим обратный захват преимущественно норадреналина, относится

дезипрамин. Это метаболит имипрамина, также обладающий антидепрессивной активностью и поэтому используемый как самостоятельный препарат. Де-зипрамин помимо антидепрессивного эффекта оказывает также стимулирующее действие. По остальным свойствам он сходен с имипрамином, но обладает меньшим холинолитическим действием.

К *«атипичным»* антидепрессантам относятся препараты с отличными от классических механизмами действия и/или отличающиеся по химическому строению от трициклических антидепрессантов. Они не угнетают ни MAO, ни обратный захват моноаминов. Сюда входят: 1) трициклические антидепрессанты, не тормозящие обратный захват медиаторов (например, иприндол); 2) четырехциклические (тетрациклические) антидепрессанты, выраженно не тормозящие обратный захват медиаторов и не ингибирующие MAO; 3) тетрациклические препараты, как тормозящие обратный захват медиаторов, так и ингибирующие MAO (сюда можно отнести мапротилин, миансерин и тразодон); 4) антидепрессанты разных химических групп, в частности бициклические соединения (сюда можно отнести флуоксетин). Атипичность препаратов обусловлена в первую очередь их химическим отличием от «типичных» трициклических антидепрессантов.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Именно препараты этой группы: флуоксетин (прозак), флувоксамин (феварин), пароксетин (паксил), сертралин (золофт), циталопрам (ципрамил), эсциталопрам (ципралекс), являются наиболее часто назначаемыми антидепрессантами. Они практически не влияют на M1-, N1- и альфа1-рецепторы, не вызывая соответствующих побочных эффектов, и не блокируют ионные каналы, с чем связан низкий риск опасных осложнений при передозировке. Как следует из названия, ведущим механизмом действия СИОЗС является избирательная блокада пресинаптического захвата серотонина. Считается, что важное значение в реализации клинических эффектов СИОЗС имеет процесс десенситизации серотониновых рецепторов, с которым связывают развитие их терапевтических и побочных эффектов.

Следует отметить, что селективность СИОЗС имеет достаточно условный характер, поскольку, помимо основного действия, препараты этой группы могут оказывать дополнительные (вторичные) нейрохимические эффекты. Вполне вероятно, что различия этих эффектов определяют не только особенности побочного действия отдельных СИОЗС, но и вносят свой вклад в реализацию специфической антидепрессивной активности. Известно, что при неэффективности одного СИОЗС и его замене другим препаратом из этой же группы вероятность развития терапевтического эффекта достигает 40–50%. В ряде клинических ситуаций именно характер вторичных фармакологических эффектов приобретает определяющее значение при выборе препарата.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). В эту группу входят три соединения: венлафаксин (велафакс),

дулоксетин (симбалта). Механизм действия этих препаратов связан с избирательной блокадой обратного захвата серотонина и норадреналина (при очень незначительном влиянии на холино-, адрено- и гистаминовые рецепторы), в связи с чем их называют антидепрессантами «двойного действия». Доказана их высокая эффективность при депрессии, которая превосходит таковую антидепрессантов, влияющих только на одну моноаминергическую систему, и сравнима с эффективностью ТЦА. Кроме того, установлена эффективность венлафаксина при ряде тревожных расстройств. Для венлафаксина и дулоксетина установлен дозозависимый эффект: повышение эффективности препаратов объясняется за счет расширения их действия на моноаминергические системы (в низких дозах – блокада обратного захвата только серотонина, в среднем диапазоне дозировок – серотонина и норадреналина, а в высоких дозах – еще и дофамина, т.е. «тройное действие»).

Необходимо учитывать, что результатом «двойного» действия является и «двойной» набор побочных эффектов. Поэтому в качестве основной мишени СИОЗСН следует рассматривать более тяжелые депрессии, протекающие с симптоматикой, отражающей одновременное наличие синдромов дефицита серотонина и норадреналина. При этом высокие дозы венлафаксина и дулоксетина представляется обоснованным назначать в тех случаях, когда «востребованными» могут оказаться все три нейрохимических механизма (включая дофаминергический).

Норадренергические и специфичные серотонинергические антидепрессанты. Типичным представителем этой группы является миртазапин (ремерон), также обладающий «двойным действием» на моноаминергические системы (серотонин- и норадренергическую). Сюда же можно условно отнести и миансерин (леривон), в большей степени влияющий на норадренергическую передачу. Блокируя пресинаптические альфа₂-адренорецепторы и снимая их тормозное влияние на нейротрансмиссию, препараты увеличивает функциональную активность норадренергической (оба препарата) и серотонинергической систем (миртазапин). Кроме того, эти препараты блокируют и ряд других рецепторов. Указанные нейрохимические эффекты определяют терапевтическое действие и побочные эффекты препаратов. Антагонизм по отношению к известным подтипам серотониновых рецепторов обуславливает отсутствие ряда побочных эффектов, свойственных СИОЗС. Миртазапин и миансерин не обостряют тревогу и возбуждение (блокада 5HT_{2A}- и 5HT_{2C}-рецепторов), в меньшей степени влияют на сексуальную функцию и сон (блокада 5HT_{2A}-рецепторов), не вызывают тошноту, рвоту и другие нежелательные эффекты со стороны ЖКТ (блокада 5HT₃-рецепторов). Блокада H₁-гистаминовых рецепторов определяет седативный эффект обоих препаратов и повышает риск увеличения веса на фоне их приема.

Седативный эффект препаратов, с одной стороны ограничивает возможности их применения при целом ряде депрессивных состояний (в частности, при

наличии заторможенности и/или клинически значимых когнитивных нарушений). С другой стороны, седация в ряде случаев может рассматриваться как желательное побочное действие, оправдывая применение препаратов при состояниях, сопровождающихся интенсивной тревогой и/или возбуждением. В то же время, оригинальный механизм действия (связанный с блокадой рецепторов) может определять сложность подбора эффективных дозировок.

Ингибиторы обратного захвата серотонина/антагонисты серотонина блокируют серотониновые 5HT_{2A}-рецепторы, а также (в меньшей степени, чем СИОЗС или ТЦА) ингибируют обратный захват серотонина. Из препаратов этой группы в России зарегистрирован тразодон (триттико). Считается, что блокада 5HT_{2A}-рецепторов модулирует серотонинергическую передачу, усиливая эффект от стимуляции 5HT_{1A}-рецепторов, и предупреждает развитие соответствующих побочных эффектов (тревоги, инсомнии, сексуальных расстройств, экстрапирамидных нарушений). Однако при этом сохраняются побочные эффекты, обусловленные стимуляцией других подтипов серотониновых рецепторов, в частности гастроинтестинальные расстройства. Вторичное нейрохимическое действие этого препарата (антиадренергическое, холинолитическое, антигистаминовое) определяет выраженность соответствующих побочных эффектов и гипно-седативных свойств. В этой связи тразодон может быть рекомендован для лечения тревожно-депрессивных состояний, а также в качестве снотворного средства (не вызывающего зависимости). Оправданным также является назначение тразодона для коррекции сексуальных нарушений, возникающих на фоне приема других антидепрессантов (в частности, СИОЗС).

Прочие антидепрессанты. Выше речь шла об антидепрессантах, острые нейрохимические эффекты которых связаны с повышением функциональной активности моноаминергических систем. Вместе с тем, имеются препараты, антидепрессивное действие которых связывают с иными нейрохимическими эффектами. Селективный стимулятор обратного захвата серотонина тианептин (коаксил) обладает полярным по отношению к СИОЗС нейрохимическим эффектом, но, тем не менее, обладает доказанной антидепрессивной активностью. Эффект тианептина принято объяснять нейропротективным действием, хотя его приписывают и другим антидепрессантам. Наличие у тианептина анксиолитических свойств предполагает множественное нейрохимическое влияние.

Вместе с тем уникальный механизм действия препарата на моноаминергическую передачу может способствовать его эффективности при терапевтически резистентных депрессиях. Кроме того, известна способность препарата стимулировать эндогенные опиоидные системы, что лежит в основе контролируемого государством оборота тианептина.

Мелатонинергический антидепрессант агомелатин (вальдоксан), стимулируя мелатониновые рецепторы, нормализует циркадианные ритмы, с чем свя-

зывают его антидепрессивный эффект. Препарат оказывает влияние и на моноаминергические системы. Известно, что агомелатин блокирует серотониновые 5HT_{2C}-рецепторы и повышает выброс норадреналина и дофамина в коре головного мозга, что может иметь значение в реализации его антидепрессивного действия.

Препарат метаболотропного действия адеметионин (гептрал) обладает гепатопротективным, антиоксидантным и антидепрессивным эффектами. Он восполняет дефицит адеметионина и стимулирует его выработку, защищает мембраны клеток печени от токсического действия, в том числе и при лекарственных гепатопатиях. Нормализуя клеточный метаболизм мозга, обладает умеренной активностью при депрессиях и астенических состояниях. Имеются данные, что введение препарата в терапевтическую схему в дополнение к СИ-ОЗС может способствовать преодолению резистентности к антидепрессантам.

Показания и противопоказания к проведению антидепрессивной терапии

Показанием к проведению психотропной фармакотерапии является наличие клинически значимых аффективных нарушений при недостаточной эффективности немедикаментозных способов коррекции (психологическая поддержка, психотерапия) в совокупности с базисной терапией соматической патологии. Вместе с тем, решая вопрос о назначении антидепрессантов, необходимо проанализировать текущую соматическую терапию, принимаемую пациентом. Многие лекарственные средства обладают продепрессивной активностью, целый ряд препаратов способен спровоцировать или усилить тревожные нарушения. **Противопоказанием** к проведению специфической фармакотерапии являются те редкие случаи выраженной соматической отягощенности, когда риски, связанные с применением антидепрессантов превышают потенциальную пользу. Легкая и умеренная степень выраженности депрессивных и тревожных расстройств, которая чаще всего сопутствуют соматическим заболеваниям, не требует лечения психиатрами. Фармакотерапия таких состояний, проявляющихся, в частности, соматовегетативными симптомами, как правило, проводится врачами-интернистами в учреждениях общей медицинской практики. Исключениями, требующими направления пациентов к психиатрам, являются состояния, перечисленные ниже.

Противопоказания для лечения пациента с аффективной патологией врачами-интернистами:

- тяжелая степень выраженности аффективных нарушений;
- наличие психотических расстройств;
- суицидные попытки в анамнезе;
- аффективные расстройства, устойчивые к «стандартной» фармакотерапии;
- необходимость проведения антидепрессивной политерапии (т.е. одновременного назначения нескольких антидепрессивных препаратов);

- биполярное аффективное расстройство; · злоупотребление алкоголем, психоактивными средствами;
- беременность.

Основными факторами, определяющими эффективность проводимой терапии, являются:

- корректная квалификация регистрируемых клинических симптомов в качестве проявлений аффективных расстройств;
- выбор препарата,
- адекватность терапевтической тактики (базовая/адьювантная терапия, доза препарата, продолжительность лечения);
- оценка потенциальных побочных эффектов и их сопоставление с актуальным соматическим состоянием пациента.

Побочные действия антидепрессантов

Как известно, не существует препаратов, влияющих исключительно на патологию. Большинство средств воздействует на многие функции и системы организма, особенно в тех случаях, когда они обладают нейротропной активностью. Не исключением являются и антидепрессанты. Нежелательные эффекты подавляющего большинства антидепрессантов, в первую очередь, обусловлены чрезмерным повышением концентрации биогенных аминов (серотонин, норадреналин и дофамин) в синапсах различных отделов центральной и периферической нервной системы, что приводит к неизбирательной стимуляции соответствующих пре- и постсинаптических рецепторов.

Жалобы на побочные эффекты со стороны пациента могут быть обусловлены не только биологическими, но и психологическими факторами – особенно в век Интернета и доступности информации о препаратах и побочных эффектах из самых разных источников. Психологическая настороженность может проявляться в виде сосредоточенности на неприятных ощущениях, тревоги, преувеличенных опасениях по поводу безопасности препарата, осложнений лечения, риска формирования зависимости и потери контроля, особенно при приеме антидепрессантов. Следует отметить, что побочные эффекты вместе с основным лечебным действием нередко возникают и в случаях приема пациентом плацебо, что постоянно отмечается при проведении клинических испытаний. Появление их зависит от представлений в голове пациента о своем состоянии, целях лечения, полезности или опасности данного препарата, компетентности врача и далеко не всегда соответствует реальному положению дел. Поэтому важно перед началом лечения выяснить это у пациента, дать ему возможность свободно, не опасаясь, критики высказать свои взгляды и опасения, обсудить и, если нужно, попытаться их исправить. В ходе лечения одним из важных критериев для оценки комплаенса является то, насколько свободно пациент готов обсуждать с врачом тему побочных эффектов.

Побочные эффекты антидепрессантов чаще всего связаны с их влиянием на вегетативную нервную систему и нередко являются одним из проявлений

их основного (терапевтического) действия. В наиболее общем виде их механизмы могут быть сведены к следующим основным:

- блокада обратного захвата в синапсах нейромедиаторов – норадреналина, серотонина и дофамина;
- блокада постсинаптических рецепторов – гистаминовых H1, мускариновых, дофаминовых D2, серотониновых C2 и C3, альфа-1 и альфа-2-адренорецепторов;
- ингибирование моноаминоксидазы (MAO) типа А;
- снижение порога судорожной активности; метаболические нарушения.

По своим клиническим проявлениям указанные виды побочных эффектов проявляются следующим образом (таблица 4).

Таблица 4.

Виды побочных эффектов антидепрессантов

Типичные антидепрессанты	
<i>Системы организма</i>	<i>Симптомы</i>
Центральная нервная система	бессонница, агитация, раздражительность, агрессия, тремор, судороги
Сердечно-сосудистой система	повышение артериального давления
Желудочно-кишечный тракт	сухость во рту, уменьшение массы тела, диспепсия, констипация
Мочеполовой система	задержка мочеиспускания
Атипичные антидепрессанты	
Центральная нервная система	головная боль, сонливость, головокружение, седация
Сердечно-сосудистой система	снижение артериального давления
Желудочно-кишечный тракт	увеличение массы тела, констипация, тошнота, рвота

Прием любых антидепрессантов может сопровождаться развитием различных аллергических реакций: кожная сыпь и зуд, многоформная эритема, бронхоспазм, анафилактический шок и др.

Психические и поведенческие побочные эффекты весьма многочисленны и включают:

- индуцированное антидепрессантами состояние мании и гипомании (инверсию аффекта), ухудшение течения биполярного аффективного расстройства (БАР) в виде развития быстрой цикличности;
- развитие так называемых смешанных состояний с сосуществованием симптомов как депрессии, так и мании; усиление тревоги и агитации; нарушения сна, повышенную сонливость, излишнюю седацию, ухудшение концентрации внимания; синдром отмены;
- эмоциональную индифферентность (СИОЗС-индуцированный апатический синдром); пароксизмальные проявления;
- повышению риска агрессивного поведения и актов физического насилия;

- побочный эффект, характерный для пациентов молодого возраста – рост опасности самоубийств и суицидальных попыток на первых этапах лечения.

Сексуальные побочные эффекты – задержка эякуляции, слабость эрекции, аноргазмия. Могут возникать при лечении антидепрессантами различных групп; чаще других – пароксетина, флувоксамина, кломипрамина, реже других – тразодона, тианептина, бупропиона, мirtазапина, миансерина и флуоксетина.

Серотониновый синдром в общем виде – реакция организма на прием высоких доз лекарственных средств или наркотических веществ, усиливающих серотониновую нейротрансмиссию.

Клинические проявления серотонинового синдрома сгруппированы в трех сферах – изменения в психическом состоянии и поведении, симптомы вегетативной дисфункции и нервно-мышечные нарушения. Из числа *психических* расстройств характерны: тревога, беспокойство, дисфория, возбужденность, бессонница, гипомания. Необходимо отметить, что эти расстройства появляются раньше других симптомов серотониновой интоксикации и вполне могут быть истолкованы врачом как ухудшение основного психического заболевания (депрессии, тревожного расстройства и т.д.), следствием чего станет повышение доз препаратов-антидепрессантов, чего делать ни в коем случае не следует. *Вегетативные* симптомы включают боли в животе, усиление перистальтики, диарею, тошноту и рвоту, головные боли, слезотечение, озноб, потливость, тахикардию. *Нервно-мышечные* симптомы включают экстрапирамидные расстройства – оживление сухожильных рефлексов, тремор, мышечную ригидность, миоклонические подергивания, нистагм, иногда дизартрию, а также вычурные позы с поворотом головы; экстрапирамидная симптоматика больше выражена в нижних конечностях.

Синдром отмены при лечении антидепрессантами наблюдается довольно часто и возникает при резком прекращении приема или значительном снижении его дозы. К препаратам, которые чаще других дают такое состояние относятся амитриптилин, пароксетин и венлафаксин, флуоксетин. Риск этого состояния повышен, если антидепрессант принимался в высокой дозе и длительное время (8 недель и более), у детей и подростков, а также на фоне приема антипсихотиков и гипотензивных препаратов. Синдром отмены проявляется бессонницей, тошнотой, рвотой, болями в животе, поносом, усталостью, ознобом, болями в мышцах. Его обычная продолжительность от двух до пяти дней. В редких случаях при резкой отмене препарата возможно инверсия аффекта в гипоманию; кроме того, при этом возрастает риск рецидива депрессии.

Профилактика и помощь при синдроме отмены состоит в том, что дозу антидепрессанта нужно снижать медленно и постепенно, в течение трех–четырех недель, особенно если повышение дозы было медленным из-за побочных эффектов. Так, следует снижать дозу на 25% в неделю. Более быстрое сниже-

ние доз антидепрессанта возможно в том случае, если длительность его приема не превышала четыре недели. Если симптомы отмены появились, нужно вернуться к прежней дозе и далее снижать ее более медленно.

Было обнаружено, что использование некоторых антидепрессантов может увеличивать риск суицидального поведения, особенно у детей и подростков. Кроме того, оказалось, что прием некоторых антидепрессантов может вести к повышению риска агрессивного поведения и актов физического насилия (нападений, убийств и т.д.) со стороны пациентов. Если такая связь все же действительно существует, то она может быть обусловлена тем, что в начале лечения антидепрессанты способны обострять тревогу, импульсивность, раздражительность и бессонницу, а также уменьшать двигательную заторможенность при том, что фон настроения в этот период еще значительно снижен. Поэтому более значительную опасность в этом плане представляют препараты со стимулирующим действием. Практические рекомендации здесь вполне очевидны – внимательно выявлять как имеющиеся у пациентов (особенно лиц молодого возраста) в настоящее время суицидальные и агрессивные тенденции, так и наличие их в прошлом; уделять этому повышенное внимание, особенно на первых этапах лечения; информирование персонала и (при амбулаторном лечении) – родственников.

Большинство побочных эффектов, вызываемых антидепрессантами, предсказуемы, а часть из них управляемы, т.е. данные эффекты корректируются, либо имеются способы избежать их появления. К примеру, препараты с активирующей или седативной активностью можно назначать однократно в предпочтительное время суток; при повышенной или пониженной перистальтике кишечника – назначать средства с холинолитической либо серотонопозитивной активностью соответственно.

Передозировка антидепрессантами — самый частый способ покончить жизнь самоубийством. Сообщения о летальных случаях при передозировке антидепрессантами других классов являются единичными, при этом, как правило, имеет место сочетанный прием психотропных средств и алкоголя.

Симптомы передозировки: тошнота, рвота, диарея, сухость кожи и слизистых, аритмии (тахикардия), повышение/снижение артериального давления, судороги, нарушение сознания, кома. Специфических антидотов к антидепрессантам нет. Первая помощь состоит в промывании желудка, приеме активированного угля и слабительных средств, симптоматическом лечении, направленном на поддержание жизненно важных функций (кровообращение и дыхание), температуры тела, купирование судорог.

Таким образом, побочные эффекты при использовании антидепрессантов являются важной и по существу, обязательной частью повседневной работы врача. Умение их предвидеть, рано распознать, подготовить к ним пациента, а также лечить, в значительной степени, определяют комплаенс, отношения врача и пациента и, следовательно, эффективность лечебного процесса в целом.

Задача клинического психолога грамотно проводить психообразовательную работу.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение понятию «Антидепрессанты».
2. Механизм действия антидепрессантов.
3. Классификация антидепрессантов.
4. Показания к проведению антидепрессивной терапии.
5. Противопоказания к проведению антидепрессивной терапии.
6. Побочные действия антидепрессантов.
7. Клиника синдрома отмены.
8. Передозировка антидепрессантами.

ГЛАВА 6. НОРМОТИМИКИ

Нормотимики, или стабилизаторы настроения, – это группа психотропных препаратов, которые используют для лечения расстройств аффективной сферы. Они обладают антиманиакальным эффектом, способны стабилизировать циркуляторные расстройства настроения, профилактировать, смягчать и укорачивать рецидивы, снижать прогрессирование болезни, а также корректировать такие симптомы, как раздражительность, дисфорию, вспыльчивость, импульсивность.

Механизмы действия

Стабилизаторы настроения взаимодействуют с несколькими нейротрансмиттерами, включая катехоламинергические, индоламинергические, холинергические и систему гамма-аминомасляной кислоты. В качестве стабилизаторов настроения в настоящее время используются препараты разных групп: препараты лития, некоторые антиконвульсанты и атипичные антипсихотики.

Нормотимический эффект препаратов этой группы связывают с активацией ГАМК-ергической передачи. Высокие дозы карбамазепина и вальпроевой кислоты подобно солям лития снижают метаболизм ГАМК путем ингибирования ГАМК-трансаминазы в гиппокампе, базальных ганглиях и коре головного мозга. Дофаминергическое действие связано отчасти с тем, что ГАМК - пресинаптический модулятор дофаминергических нейронов. Нормотимики повышают активность холинергической системы. Некоторые препараты влияют на транспорт Na⁺ через мембраны центральных нейронов. Центральное действие нормотимиков связано также с подавлением активации аденилатциклазы, влиянием на бензодиазепиновые и опиатные рецепторы. Подобным многообразием механизмов действия можно объяснить широкий спектр показаний к применению солей лития и противосудорожных препаратов с нормотимической активностью. Нормотимики вызывают отчетливый антиманиакальный эффект, антидепрессивное действие при лечебном и в меньшей степени при профилактическом применении выражено значительно слабее. По некоторым данным нормотимические препараты оказывают регулирующее влияние на биологические ритмы в целом, в том числе на циркадианный, что, в частности, проявляется нормализацией цикла сон-бодрствование при его нарушении.

Классификация нормотимиков

В настоящее время к препаратам нормотимического действия относятся:

1. Соли лития (карбонат, глюконат, сульфат, хлорид, цитрат, оксидутират, пролонгированные препараты лития).
2. Производные карбамазепина: карбамазепин (финлепсин, тегретол, стазепин), окскарбазепин (трилептал).
3. Производные вальпроевой кислоты:
 - соли вальпроевой кислоты;

- натриевая (депакин, конвулекс, вальпарин, ацедипрол, эвериден, энкорат, апилепсин);
- кальциевая (конвульсофин);
- магниевая (дипромал);
- дипропилацетамид (депамид);
- дивальпроекс натрия (депакот).

4. Блокаторы кальциевых каналов: верапамил (финоптин, изоптин), нифедипин (адалат, коринфар) и дилтиазем (кардизем).

Лечебные и побочные эффекты

Нормотимики обладают тремя основными терапевтическими эффектами, используемыми при лечении и профилактике расстройств биполярного спектра: 1) лечение мании; 2) лечение депрессии; 3) профилактика развития аффективных нарушений.

«Малые» антиконвульсанты, используемые для лечения аффективных расстройств, уже описывались как противоэпилептические препараты. Например, карбамазепин (финлепсин), натрия вальпроат (депакин), ламотриджин (ламиктал) и другие препараты. Их применяют, если соли лития не оказывают эффекта, в частности для профилактики циркулярных расстройств.

Блокаторы кальциевых каналов назначаются как для подавления маний, так и для профилактики обострений шизоаффективных расстройств. Нормотимическим действием обладают, например, верапамил (изоптин) и нифедипин (коринфар). Эти препараты относятся к другим классам фармакологических препаратов. Это даже не нейрофармакологические средства. Они изменяют работу сердечно-сосудистой системы, поэтому при некоторых ее тяжелых заболеваниях блокаторы кальциевых каналов не используются. Как побочные эффекты иногда отмечаются тошнота, рвота, запоры, головокружения, кожные аллергии, снижение артериального давления и повышенная утомляемость.

Терапевтическая эффективность препаратов не исключает, однако, побочных эффектов и осложнений. Наиболее часто отмечаются интоксикация при приеме лития, выраженные реакции гиперчувствительности, аллергические реакции (кожная сыпь) при приеме ламотриджина, тератогенный эффект и влияние на печеночный метаболизм других лекарственных препаратов при приеме карбамазепина и вальпроевой кислоты. Степень выраженности и соотношение лечебных и побочных эффектов между собой определяет спектр клинического применения препарата.

Различают *ранние* и *поздние* побочные эффекты. Ранние эффекты наблюдаются у трети больных в течение первых двух недель лечения. Это диарея, тошнота, рвота (очень редко), сухость во рту, изменение вкуса, в частности постоянный солоноватый вкус во рту, изменение аппетита, как в сторону усиления, так и ослабления. Тремор пальцев рук, наблюдающийся у почти половины больных, принимающих соли Li^+ , усиливается во время произвольных движений. Иногда к дрожанию пальцев верхних конечностей добавляется тремор

мышц ног. Психические побочные эффекты — вялость, ощущение усталости, сонливости, снижение либидо. Эти ранние побочные эффекты у большинства проходят сами собой и не требуют специальной коррекции. Достаточно уменьшить разовую дозу, увеличив число приемов лекарства и сохранив, таким образом, дозу суточную. Поздние эффекты наблюдаются на втором— третьем месяце хронического приёма лекарства. Это расстройства функционирования почек, что приводит к очень сильной жажде, избыточному потреблению жидкости, отекам, синдрому несахарного диабета. Иногда это может приводить даже к необратимым морфологическим нарушениям в почках. Возможны (в некоторых сообщениях до 1/3 больных) изменения деятельности сердца, очень часто — клеточного состава крови. Могут нарушаться функции щитовидной железы. У некоторых больных из-за повышенного аппетита увеличивается масса тела, что требует соблюдения диеты. Могут быть кожные изменения и выпадение волос. У половины больных сохраняется тремор пальцев рук, дрожание языка, век, изменения почерка, а в тяжёлых случаях — расстройства речи. Еще реже (обычно в связи с передозировкой) бывают судорожные припадки, потеря сознания, кома. У больных может наблюдаться «автоматичность существования», т.е. равнодушие, безразличность к происходящим вокруг событиям. Больные могут ощущать замедление мышления, ухудшение памяти, работоспособности. Изредка двигательная заторможенность может доходить до ступора. Эти психические побочные эффекты быстро исчезают после отмены препарата.

Карбонат лития является родоначальником группы нормотимических препаратов, профилактическая эффективность которого при биполярном расстройстве, особенно в отношении маниакальных фаз, хорошо известна, как и его купирующее антиманиакальное действие. В то же время эффективность лития в качестве средства актуальной терапии депрессий не столь очевидна. Она показана в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях, однако число их незначительно, а группа испытуемых включает как пациентов с биполярной, так и с рекуррентной депрессией. Антидепрессивное действие лития развивается значительно медленнее, чем антиманиакальное. При назначении лития в период депрессивной фазы требуется, в среднем, шесть-восемь недель для достижения отчетливого клинического эффекта, поэтому монотерапия литием в остром периоде депрессивной фазы в большинстве случаев оказывается недостаточной. Длительные исследования подтверждают его способность предотвращать маниакальные фазы, однако демонстрируют меньшую эффективность в отношении развития депрессий. Несмотря на то, что карбонат лития широко применяется в клинической практике уже более 60 лет, механизм его действия не совсем ясен, поскольку препарат воздействует на целый ряд нейротрансмиттерных систем. При рассмотрении влияния карбоната лития на синаптическую функцию следует отметить, что он модулирует процессы, которые опосредованы рецептором нейротрансмиттера. Карбонат лития изменяет синтез и обмен некоторых нейротрансмиттеров, особенно дофамина, глутамата и ГАМК. Немаловажен тот факт, что карбонат лития снижает актив-

ность щитовидной железы, изменяет концентрацию электролитов в сыворотке (в частности, кальция, магния), что может привести к неблагоприятным последствиям.

Развитие побочных эффектов, а в более тяжелых случаях острой интоксикации при приеме карбоната лития до сих пор остается актуальной проблемой терапии. Чаще всего это происходит, когда пациент нарушает режим приема препарата или же самостоятельно повышает себе дозировку, не зная или не принимая во внимание дальнейшие последствия. Именно поэтому перед назначением карбоната лития врач подробно информирует пациента о правилах приема препарата, назначает оптимальную дозировку, учитывая все данные пациента. Врач непременно предупреждает о том, что произойдет, если пациент не будет соблюдать рекомендации или же самостоятельно повысит дозировку. Это необходимо делать, чтобы предостеречь пациента от нежелательных реакций при приеме карбоната лития. Внимание пациента следует обратить на ранние побочные реакции, такие как тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, боли в животе, металлический привкус во рту, головная боль, головокружение, слабость, повышенная утомляемость, тремор, жажда и полиурия.

Основные проблемы аугментации литием связаны с его побочными эффектами, которые могут ограничивать применение этого метода противорезистентной терапии. Литий имеет узкий терапевтический индекс и вызывает много побочных эффектов. Причем побочные эффекты могут развиваться как на фоне повышенной концентрации лития в крови, так и при нормальном ее значении, что определяет необходимость регулярного мониторинга не только концентрации лития, но и функционирования щитовидной железы и почек. Именно это определяет интерес к изучению возможности применения других стабилизаторов настроения, использование которых более безопасно и не сопряжено с необходимостью проведения дополнительных лабораторных исследований, удорожающих терапевтический процесс.

Карбамазепин и *окскарбазепин* недавно были одобрены в их таблетированной форме для лечения острой мании, но изучение их возможной роли в качестве антидепрессивного стабилизатора настроения при биполярном расстройстве ограничивается преимущественно небольшими неконтролируемыми исследованиями. При лечении карбамазепином наблюдается умеренное ослабление депрессивной симптоматики. Как и в случае с вальпроатом, мало известно о комбинированных антидепрессивных эффектах карбамазепина с другими препаратами. Несмотря на это, есть несколько свидетельств, которые указывают на то, что литий в сочетании с карбамазепином могут быть эффективны для некоторых пациентов с биполярной депрессией. Добавление лития у пациентов с острой депрессией, которые не ответили на монотерапию карбамазепином, также может повысить эффективность лечения. Также эта комбинация лекарств продемонстрировала потенциальный синергический эффект в профилактике повторных обострений биполярного расстройства. Несмотря на трициклическую структуру, карбамазепин не проявил себя как эффективный антидепрессант при биполярной депрессии. Тоже самое можно сказать

и об окскарбазепине. Совместное назначение лития с карбамазепином повышает эффективность лечения, в то время как возможная комбинация окскарбазепина и ламотриджина может обнаружить незначительное количество побочных эффектов, о которых сообщают пациенты.

Вальпроат натрия был первым препаратом, который начал применяться в качестве альтернативы литию. За последние 20 лет его эффективность изучена в многочисленных открытых и контролируемых исследованиях, объединяющих несколько сотен пациентов. Их результаты доказывают эффективность вальпроата при биполярном расстройстве. Спектр его нормотимического действия аналогичен спектру лития: он в большей степени предотвращает развитие маниакальных фаз по сравнению с депрессивными. Его актуальное купирующее действие (как и у лития) более выражено в отношении маниакальных фаз по сравнению с депрессивными. Контролируемых исследований эффективности вальпроата натрия при биполярной депрессии не проводилось, и клинически он представляется менее эффективным при лечении депрессии по сравнению с манией.

Ламотриджин также является антиконвульсантом, применяющимся (помимо лечения эпилепсии) в качестве профилактического средства повторных аффективных эпизодов (преимущественно депрессивных) при биполярном расстройстве. Следует отметить, что на сегодняшний день ламотриджин является единственным нормотимиком, эффективность которого, в т.ч. и у больных с «быстрой сменой фаз», доказана в методологически точно спланированных слепых плацебо- и литий-контролируемых исследованиях. По спектру своего нормотимического действия ламотриджин близок к карбамазепину. В то же время его купирующее действие в отношении симптоматики депрессивной фазы при биполярном расстройстве представляется более доказанным по сравнению с другими нормотимиками. Хорошая переносимость ламотриджина как при кратковременном, так и при длительном использовании является его существенным преимуществом перед другими препаратами этой группы. Метаанализ результатов исследования его переносимости в сравнении с литием и плацебо показывают, что нежелательные явления развивались всего у 10% пациентов, получавших ламотриджин, и в отличие от лития частота их развития не имела значимых различий по сравнению с плацебо.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение понятию «Нормотимики».
2. Механизм действия нормотимиков.
3. Классификация нормотимиков.
4. Лечебные эффекты нормотимиков.
5. Побочные эффекты нормотимиков.
6. Осложнения нормотимиков.

ГЛАВА 7. НООТРОПЫ

Современная психофармакология предлагает человеку большое количество лекарственных средств, среди которых значительное место занимают ноотропные препараты. **Ноотропы** (нейрометаболические стимуляторы) — это лекарственные средства, которые оказывают специфическое воздействие на высшие функции мозга. Ноотропы могут стимулировать умственную деятельность, активизировать когнитивные функции мозга, улучшать память, увеличивать способность к обучению и увеличивать устойчивость мозга к разнообразным вредным воздействиям. Понятие ноотропное действие включает также влияние на нарушенные высшие корковые функции: уровень суждений, критического анализа, улучшение кортикального контроля субкортикальной активности, мышления, речи, внимания, повышение уровня бодрствования, ясности сознания. Отмечена эффективность ноотропных препаратов при нарушениях памяти и мышления, снижении общей активности и интереса к окружающему миру, способности к концентрации внимания, повышенной утомляемости, эмоциональных расстройствах, нарушениях сна. Они назначаются при ряде заболеваний с целью стимуляции мозговой деятельности (болезнь Альцгеймера, расстройства функций головного мозга у детей с минимальной мозговой дисфункцией, посттравматические и хронические поражения функции головного мозга), а также совершенно здоровым людям при высоких умственных нагрузках. Нередко врачи назначают ноотропы детям, отстающим в развитии.

Механизм действия

Особенностью действия многих ноотропных препаратов является их способность облегчать межполушарную транскаллозальную передачу в ЦНС, что вызывает улучшение как межполушарного, так и внутримушарного переноса информации. Механизм действия ноотропов неодинаков из-за неоднородности химического состава группы, хотя имеется ряд общих черт.

Во-первых, большинство препаратов этой группы не оказывает прямого синаптотропного действия (за исключением производных ГАМК). В то же время они улучшают синаптическую эффективность для многих нейромедиаторов (ацетилхолина, дофамина, норадреналина, серотонина, ГАМК), влияя на разные звенья передачи нервного импульса. В основе действия лежит облегчение синаптической передачи (на 5–10%) в многочисленных синапсах центральной нервной системы (число нервных клеток в головном мозге составляет 13–14 млрд клеток, на каждом нейроне с среднем замыкается около 5 тыс. синапсов).

Во-вторых, ноотропы улучшают энергетический и пластический обмен в разных тканях, включая ЦНС и периферические органы. Стимулируют утилизацию глюкозы мозгом, синтез макроэргов, РНК, белков, фосфолипидов мембран.

В-третьих, они улучшают кровообращение и микроциркуляцию в ЦНС и периферических органах (миокард, печень, почки, легкие).

Ноотропы обоснованно называют активаторами и восстановителями высших функций мозга. Для них присущи следующие фармакодинамические эффекты.

1) Повышение высших функций мозга – памяти, внимания, мышления, речи, праксиса (собственно ноотропный эффект). Препараты улучшают концентрацию внимания, сокращают время и число ошибок при решении задач, улучшают обучаемость, оперативную и долговременную память, способность к воспроизведению информации. Ноотропы лучше действуют при астениях, хроническом утомлении, у детей с дефектами обучения и развития.

2) Восстановление сниженных и нарушенных функций у здоровых людей после тяжелых стрессовых ситуаций или истощающих нагрузок или у лиц с невротическими состояниями, нарушенной психической и социальной адаптацией (восстановительный эффект).

3) Ускорение функциональной реабилитации после черепно-мозговых травм, инсультов, нейроинфекций, интоксикаций, в том числе нейротропными препаратами, алкоголем, наркотическими анальгетиками, свинцом, другими ядами и солями тяжелых металлов (реабилитационный эффект). Основой реабилитации является активация пластического и энергетического обмена в нервной ткани, повышение и восстановление нарушенных компенсаторных механизмов мозга.

4) Повышение общего тонуса и функциональной активности у пожилых лиц, что важно для профилактики нарушений эмоциональной сферы, мышления, памяти (общетонизирующий эффект).

5) Отсутствие заметного влияния на систему кровообращения (сердечно-сосудистую), на функции паренхиматозных органов (печени, почек), легких, выделительную систему.

В основе действия ноотропов на ЦНС лежат два важнейших эффекта – влияние на интеллектуально-мнестические функции и церебропротекторный эффект. Препараты данной группы улучшают функции памяти, восприятия, внимания, мышления, ориентации, повседневную активность, т.е. именно те функции, которые в наибольшей степени подвержены возрастным нарушениям, стрессовым и травматическим воздействиям. Ноотропы не вызывают психомоторного возбуждения, истощения функциональных возможностей организма, привыкания и фармакологической зависимости. Они восстанавливают и стабилизируют функции мозга; оказывают умеренное противосудорожное действие и умеренное психостимулирующее, противосудорожное, гипотензивное действие; стимулирует анаболические процессы в нейронах. Кроме того, устраняют депрессивные нарушения, раздражительность, нормализует сон, снижают патологическое влечение к алкоголю; оказывает противозащитное, антистрессовое, седативное действие; нормализуют обмен веществ; обладают выраженным антигипоксическим, противошоковым, седативным, центральным миорелаксирующим, в больших дозах – снотворным и наркотическим

действиями; активируют холинергические процессы; тормозят активность лизосомальных ферментов и появление свободных радикалов; улучшают релогические свойства крови.

Они существенно не влияют на спонтанную биоэлектрическую активность мозга и двигательные реакции, не оказывают снотворного и анальгезирующего действия и не изменяют эффективность анальгетиков и снотворных средств. Вместе с тем они облегчают передачу информации между полушариями головного мозга, стимулируют передачу возбуждения в центральных нейронах, улучшают кровоснабжение и энергетические процессы мозга.

Фармакологические эффекты ноотропов

В спектре их фармакологической активности выделяют следующие основные эффекты:

- ноотропное действие (влияние на нарушенные высшие корковые функции, уровень суждений и критических возможностей, улучшение кортикального контроля субкортикальной активности, мышления, внимания, речи);
- мнемотропное действие (влияние на память, обучаемость);
- повышение уровня бодрствования, ясности сознания (влияние на состояние угнетённого и помраченного сознания);
- адаптогенное действие (влияние на толерантность к различным экзогенным факторам, в том числе медикаментам, повышение общей устойчивости организма к действию экстремальных факторов);
- антиастеническое действие (влияние на слабость, вялость, истощаемость, явления психической и физической астении);
- психостимулирующее действие (влияние на апатию, гипобулию, аспонтанность, бедность побуждений, психическую инертность, психомоторную заторможенность);
- антидепрессивное действие;
- седативное (транквилизирующее) действие, уменьшение раздражительности и эмоциональной возбудимости;
- вегетативное действие (влияние на головную боль, головокружение, церебрастенический синдром);
- антикинетическое действие;
- противопаркинсоническое действие;
- противоэпилептическое действие, влияние на эпилептическую пароксизмальную активность; – гипогликемическое действие (уменьшают концентрацию глюкозы в крови);
- энергетическое действие (путем усиления потребления глюкозы клетками организма), вследствие чего эффективны в спорте на различных стадиях восстановления после тренировок;
- соматотропиностимулирующее действие (в результате гипогликемии происходит выброс гормона роста); – анаболическое действие (являются аминокислотами, а анаболические и прочие гормоны состоят именно из аминокислотных остатков);

- липолитическое (жиромобилизирующее или жиросжигающее) действие;
- антитоксическое действие (вывод из организма продуктов жизнедеятельности клеток и нейтрализации различных вредных веществ);
- иммуностимулирующее действие.

Классификация ноотропов

Общепринятой классификации ноотропов в настоящее время не существует. Выделяют ряд классов ноотропных препаратов (таблица 5).

К классу ноотропов относятся лекарственные средства различных фармакологических групп, тем или иным способом оказывающие влияние на метаболизм нейронов или гипотетически имеющие нейропротективный эффект.

Таблица 5.

Виды ноотропных средств

<i>Класс препаратов</i>	<i>Название препаратов</i>
Нейрометаболические стимуляторы	
Производные пирролидона	пирацетам, оксирацетам, анирацетам
Производные ГАМК	аминалон (гаммалон), пикамилон, фенибут
Производные пантотеновой кислоты	пантогам
Производные пиридоксина	энцефабол (пиритинол)
Пептиды и нейроаминокислоты	актовегин, церебролизин, глицин
Энергодающие субстраты	рибоксин, АТФ
Витамины Е и В15, кислоты	фолиевая кислота, янтарная кислота
Вазотропные препараты	
Алкалоиды спорыньи	
Препараты барвинка	
Ксантины	винпоцетин, трентал, циннаризин, инстенон
Стимуляторы процессов памяти и обучения	
Антихолинэстеразные и холиномиметики	галантамин, холина альфосцерат, ривастигмин
Пептидные гормоны	АКТГ и его производные, кортикотропин
Эндорфины и энкефалины	

Показания для применения ноотропов

Первоначально ноотропы использовались в основном при лечении нарушений функций головного мозга у пожилых пациентов с органическим мозговым синдромом. В последние годы их стали широко применять в разных областях медицины и хирургии, в том числе в гериатрической, акушерской и педиатрической практике, неврологии, психиатрии и наркологии. Ноотропы препараты являются одними из наиболее широко применяемых препаратов, как в амбулаторной, так и клинической практике. Основными показаниями для применения ноотропов являются:

- деменции различного генеза:
- сосудистые, атрофические, постэнцефалические, постинфекционные, нарушения памяти при старении,
- инсульты, черепно-мозговые травмы, вегето-сосудистые дистонии;
- болезни Альцгеймера и Паркинсона, рассеянный склероз, у детей: болезнь Дауна, аутизм, синдром дефицита внимания, умственная отсталость;
- используются в комплексной терапии при атеросклерозе и гипертонической болезни, при различных интоксикациях (лекарственные, алкоголизм, наркомании и другие);
- коматозные состояния, опухоли мозга, нейроинфекции;
- астении, невроты, депрессии, шизофрения, эпилепсия;
- у здоровых людей для улучшения умственной работоспособности в периоды повышенных нагрузок.

В детской практике показаниями к назначению данных препаратов являются задержка психического и речевого развития, умственная отсталость, последствия перинатального поражения ЦНС, детский церебральный паралич, синдром дефицита внимания, нарушения обучаемости у детей, не связанные с социально-педагогической запущенностью (в составе комбинированной терапии). Для коррекции когнитивных и эмоциональных расстройств у детей в России широко используют ноотропные препараты, которые в результате стимуляции метаболических процессов и межнейронной передачи в ЦНС улучшают умственную деятельность, внимание, память, способность к восприятию информации, снижают потребность нейронов в кислороде при гипоксии, повышают устойчивость ЦНС к воздействию неблагоприятных факторов. Эти препараты не только позитивно влияют на когнитивные функции, но и способствуют нормализации поведения, коррекции эмоциональных и поведенческих расстройств. За рубежом применение препаратов ноотропного действия с целью коррекции познавательных нарушений у детей до сих пор остается темой дискуссий. Основными аргументами против медикаментозной коррекции когнитивных расстройств в детской неврологической практике являются отсутствие доказательных исследований ее эффективности в условиях формирующейся интеллектуально-мнестической деятельности и убедительных данных о безопасности применения таких лекарственных средств у пациентов моложе 18 лет.

Некоторые препараты из данной группы используют для коррекции нейролептического синдрома (деанола ацеглумат, пиритинол, гопантеновая кислота), нарушений сна (глицин, аминоксиды, аминоксиды, аминоксиды, аминоксиды), мигрени (никотиноил γ -аминомасляная кислота, пиритинол, метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин), головокружения (пирацетам, аминоксиды, аминоксиды, аминоксиды, аминоксиды), для профилактики укачивания (аминоксиды, аминоксиды).

Основные принципы применения ноотропных препаратов в педиатрии

1. На курс лечения одновременно не назначать более одного–двух препаратов ноотропного действия.
2. Обязательно знание синонимов, аналогов и торговых названий лекарств, во избежание одномоментного назначения одного и того же средства.
3. Между повторными курсами ноотропных препаратов, особенно схожего механизма действия, необходимы интервалы в один–три месяца для проявления последствий и закрепления эффекта.
4. Назначение препарата проводится с постепенным увеличением дозы в течение одной–двух недель, приемом возрастного максимума в течение 3–12 недель и постепенным снижением дозы в течение одной–двух недель.
5. При гиперактивном поведении возможно использование корректоров поведения, анксиолитиков, седативных средств.
6. При некупированных приступах эпилепсии возможно назначение гопантеновой кислоты и глицина в качестве ноотропных средств.
7. Прием ноотропов проводится обычно в утренние и дневные часы, с учетом особенностей конкретного препарата.
8. Доза и длительность приема препарата прямо пропорциональны уровню и тяжести неврологического дефицита с учетом возраста и веса ребенка.
9. Целесообразно использование монотерапии адекватной дозой препарата (без ее занижения).
10. Индивидуализировать выбор пути введения препарата (предпочитая безинъекционные) – перорально, сублингвально, интраназально.
11. Курс лечения составляет 30–90 дней. Повторные курсы назначаются по показаниям через 3–6 месяцев.

Наиболее частые *ошибки* при назначении ноотропных препаратов у детей и подростков:

- незнание химического состава препарата;
- незнание биоаналогов препарата;
- незнание правовой основы назначения препаратов (возраст, с которогопустимо назначение данного препарата);
- незнание доз, суточного режима, возрастных аспектов и продолжительности назначения препаратов; - незнание спектра безопасности;
- непонимание цели нейротрофического лечения.

Правовые аспекты применения нейротрофической терапии у детей и подростков

Большинство детей с хронической неврологической патологией получают долговременную медикаментозную, в первую очередь препаратами ноотропного действия.

Все зарегистрированные препараты проходят тщательное тестирование до регистрации, однако далеко не все препараты исследуются у детей 70-80%

лекарств, применяемых в педиатрии, не проходили клинические исследования у детей.

Большинство клинических исследований, проведенных у детей, не соответствуют требованиям доказательной медицины (не определена эффективность, безопасность, правильный режим дозирования).

В пределах одного международного названия могут фигурировать разрешенные и неразрешенные в педиатрии торговые наименования. Отсутствие детских форм у большинства лекарственных средств.

С точки зрения доказательной медицины у детей не подтверждены, ни эффективность, ни безопасность большинства ноотропов.

Побочные эффекты терапии

В клинической практике ноотропы и церебропротекторы крайне редко вызывают какие-либо побочные эффекты. Однако при передозировке, несмотря на их низкую токсичность, могут проявляться такие симптомы, как нарушение сна, колебания артериального давления, раздражительность, тревога, головная боль, тошнота, оживление психопатологической симптоматики. Эти проявления быстро исчезают при уменьшении дозировки. При появлении побочных эффектов можно также заменить препарат средством из другой группы. При недостаточной эффективности препарата, но хорошей его переносимости, можно использовать комбинацию из двух ноотропных средств с разными механизмами действия.

Абсолютными противопоказаниями к приему ноотропов являются индивидуальная непереносимость, тяжелая почечная, печеночная недостаточность. Относительные противопоказания - состояния психомоторного возбуждения (маниакального, гебефренного, кататонического, галлюцинаторно-параноидного, психопатического). Необходима особая осторожность при решении вопроса о назначении ноотропных препаратов пациентам с повышенной судорожной готовностью, а также при тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы с выраженной артериальной гипотензией. При применении препаратов со стимулирующей активностью возможны транзиторные явления гиперстимуляции в виде тревожности, раздражительности, нарушений сна.

Таким образом, ноотропные препараты представляют собой перспективное направление в психиатрии, особенно в контексте коррекции деятельности нарушений центральной нервной деятельности. Выбор конкретного препарата зависит от клинической картины, показаний и индивидуальных особенностей пациента.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение понятию «Ноотропы».
2. Механизм действия ноотропов.
3. Фармакологические эффекты ноотропов
4. Классификация ноотропных средств.
5. Показания для применения ноотропов.
6. Основные принципы применения ноотропных препаратов в педиатрии.
7. Правовые аспекты применения нейротрофической терапии у детей и подростков.
8. Побочные эффекты терапии.

ГЛАВА 8. ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Психостимуляторы – это психотропные средства, обладающие возбуждающим действием на ЦНС, способные быстро мобилизовать функциональные и энергетические резервы организма, повышать умственную и физическую работоспособность на фоне неглубокого утомления. При тяжелом утомлении они истощают организм. Под влиянием препаратов отодвигается сон, улучшается зрение, слух, осязание, снижается аппетит.

Психостимулирующий эффект отчетливо проявляется при сонливости, действии веществ, угнетающих ЦНС, низкой работоспособности. Психостимуляторы не улучшают работоспособность или даже ухудшают ее при достаточной степени бодрствования, у людей с высоким уровнем запоминания и операторской деятельности.

Психостимуляторы улучшают показатели стереотипной, доведенной до автоматизма умственной работы. При творческой работе, требующей логического мышления, увеличивают количество ошибок, рассеивают внимание, вызывают «скачку мыслей», уменьшают терпение. Эффекты психостимуляторов обусловлены активацией ретикулярной формации среднего мозга и неспецифических ядер таламуса, что сопровождается возбуждением в коре больших полушарий. Активируется лимбическая система и гипоталамус. Возникает прилив сил, чувство легкости и эффективности труда, желание работать, улучшается настроение. Возможно появление тревоги, излишней самоуверенности, грубости, эйфории. При психических заболеваниях психостимуляторы усиливают продуктивную симптоматику (бред, галлюцинации), обостряют асоциальное поведение.

Психостимуляторы повышают двигательную активность, усиливая возбуждающее влияние ретикулярной формации и ослабляя воздействие nigro-стриарной системы на спинной мозг. Иногда вызывают моторную суетливость, гиперрефлексию, экстрапирамидную мышечную ригидность. Нарушают контроль за предельно допустимой нагрузкой: человек не чувствуя утомления, продолжает работу до изнеможения. Необходимо помнить, что подъем умственной и физической работоспособности при применении психостимуляторов на фоне неглубокого утомления достигается за счет быстрого и полного использования резервных возможностей организма. При глубоком утомлении применение стимуляторов истощает организм.

Механизм действия

Механизм действия психостимуляторов основан на их способности влиять на энергетический обмен. Они ингибируют фермент фосфодиэстеразу, что приводит к накоплению в нервных клетках цАМФ. Под влиянием цАМФ усиливаются процессы гликогенолиза и происходит активирование клеточного

метаболизма. Психостимуляторы, кроме того, связывают аденозиновые рецепторы, естественным лигандом которых является аденозин. Некоторые из них повышают содержание катехоламинов в щели за счет усиления выброса медиаторов из пресинаптических окончаний, ингибирования их обратного захвата и МАО. Такие психостимуляторы, как фенамин, в большей степени активируют дофаминергическую передачу, а такие, как сиднокарб, — норадренергическую.

Выделяют следующие группы психостимуляторов, различающиеся по химической структуре и механизму действия:

- Производные фенилалкиламина: амфетамина сульфат (фенамин);
- Производные пиперидина: пиридрол, меридил;
- Производные сидномина: мезокарб (сиднокарб);
- Производные метилксантина: кофеин.

Психостимуляторы **показаны** при явлениях астении, адинамии или апатии, которые могут возникать при невротических реакциях, а также при психосоматических расстройствах, астенических состояниях после затяжных инфекционных, соматических заболеваний или заболеваниях, протекающих с выраженной интоксикацией, при черепно-мозговых травмах, состояниях декомпенсации при личностных расстройствах, явлениях юношеской астенической несостоятельности и явлениях астенического дефекта при ремиссиях у больных шизофренией. В качестве дополнительных средств психостимуляторы используются для коррекции некоторых побочных эффектов нейролептиков и усиления терапевтического эффекта антидепрессантов. В некоторых случаях психостимуляторы применяются у находящихся в экстремальных условиях здоровых лиц с целью повышения их возможностей переносить большие умственные и физические перегрузки. Однако следует заметить, что в терапии психических нарушений психостимуляторы применяются, не столь широко, как препараты других классов. Это связано с большой опасностью привыкания, возникновения зависимости, т.е. развития токсикомании. Кроме того, известно, что при их приеме могут развиваться психомоторное возбуждение, бессонница, эйфория, а также вегетативные нарушения (тахикардия, подъемы АД и др.). При длительном использовании психостимуляторов возможно развитие симптомов истощения. Иногда психостимуляторы могут вызывать парадоксальные реакции в виде повышенной сонливости и вялости.

Клиника амфетаминового опьянения

Амфетамины являются стимуляторами психики и двигательной активности, вызывают обострение всех чувств, ощущений и повышенное эмоциональное раскрепощение. Некоторые амфетамины в определенных дозах могут оказывать галлюциногенное и психотропное действие. В настоящее время в России амфетамины в медицинской практике не применяются. Нейротоксические эффекты амфетаминов связаны с истощением запасов серотонина и дофамина, снижением уровня дофаминового транспортера; они активируют ряд

нейротрансмиттерных систем головного мозга и соответственно при их длительном употреблении или введении в высоких дозах истощение этих систем приводит к развитию токсических эффектов. Амфетамин по химическому строению близок к адреналину, но его действие существенно отличается. При первом внутривенном введении «вегетативная буря» наступает в течение нескольких минут. Появляется легкий озноб, ощущение сердцебиения, покалывание в руках и ногах, кажется, что волосы на голове «шевелиются», «становятся дыбом», «начинают расти». При втором внутривенном введении субъективно ощущаются необычный подъем, взвинченность, особая бодрость, уверенность в своих силах и способностях. Исчезает чувство усталости. Подавляется страх перед реальной опасностью. Иногда появляется ощущение «интеллектуального прояснения», особой глубины своих собственных мыслей, способности приникать в суть вещей.

Поведение отличается постоянным стремлением к деятельности и движению (куда-то тянет), невозможностью усидеть на одном месте. Больные становятся многоречивыми, а речь – эмоционально насыщенной, с гневно-раздраженными интонациями. Мимика утрирована, но соответствует содержанию высказываний. Отмечается склонность к размашистым жестам. Резко возрастает агрессивность, не только легко спровоцированная, но и инициативная. Затеваются драки по малейшему поводу. Настоящего безмятежного веселья больные не испытывают, наоборот, легко возникает подозрительность к окружающему, настороженность. Они пристально следят за другими, проявляют ко всему чрезмерное любопытство, задают массу ненужных вопросов, особый смысл которых понятен только для них, настойчиво требуют ответа. После приема амфетамина в больших дозах, и особенно после внутривенных вливаний, пациенты могут высказывать бредовые идеи отношения и преследования. Реже бывают слуховые галлюцинации – от элементарных (звонки, гудки) до окликов по имени. Описаны также тактильные галлюцинации – больные чувствуют, что по их телу ползают насекомые. Амфетамин резко подавляет аппетит и потребность во сне. При неврологическом осмотре обращают внимание широкие зрачки с ослабленной реакцией на свет и конвергенцию. Иногда заметны мышечный тремор, стереотипные движения губ и языка. Соматические нарушения проявляются тахикардией часто с экстрасистолией, повышением артериального давления, бледностью лица, сухостью во рту, может быть познабливание, тошнота, рвота, головная боль. В качестве осложнения при передозировке отмечены боли в груди, напоминающие стенокардию, обмороки, тяжелые сердечные аритмии, и даже описаны случаи смерти от остановки сердечной деятельности. Последствие амфетаминового опьянения («амфетаминовое похмелье») встречается очень часто после приема больших доз. Главным его проявлением служит дисфория, а у тех, кто неоднократно подвергался амфетаминовой интоксикации, также вспышка неодолимого желания повторного приема или вливания амфетаминового препарата. Постинтоксикационное

состояние часто наступает внезапно, как перелом, подъем сменяется мрачно угнетенным настроением, раздражительностью, озлоблением, чувством невыносимой усталости и изнеможения, иногда тревогой, «внутренним беспокойством», из-за которых, несмотря на усталость, больные без снотворного не могут уснуть.

Более половины (58%) пациентов принимают препараты еженедельно (в выходные дни), а у 12% выявлены так называемые «шведские циклы» (марафон). Этим термином в специальной литературе обозначают тип употребления наркотиков, при котором пациенты в течение двух–трех суток многократно (каждые два–четыре часа) вводят амфетаминовое психоактивное вещество внутривенно или принимают его перорально в больших дозах, доводя суточный прием до нескольких сот миллиграммов, что в несколько десятков раз превышает наивысшую терапевтическую дозу. В такие дни пациенты не спят, не едят, все время находятся в состоянии, напоминающем гневную манию при аффективных психозах у подростков. Через двое–трое суток они доходят до полного изнеможения, сопровождающегося обмороками, сердцебиением с переборами, бессонницей. В этом случае пациенты принимают большую дозу снотворного, в течение двух–трех суток увеличивают продолжительность сна и усиленно питаются, а затем снова начинается очередной «бинджинг». Эта форма употребления амфетаминов считается более тяжелой в сравнении с остальными, поскольку при подобном злоупотреблении довольно быстро развиваются психозы, тяжелая депрессия и, особенно, – выраженные состояния отмены препарата с обилием вегетативной симптоматики.

Передозировка амфетамином

Вскоре после приема токсичной дозы или внутривенного вливания внезапно вспыхивают сильная тревога и страх. Больные оглядываются вокруг, подозрительно смотрят на окружающих, прислушиваются. Иногда подобная мнимая проникновенность может даже доставлять удовольствие, вызывать любопытство, торжествующую радость, переживание сопричастности к каким-то значимым событиям. Но вскоре тревога и чувство опасности сменяются гневом, ожесточенностью, агрессией. Высказываются идеи отношения, в чужих взглядах видится насмешка, в жестах и высказываниях – угрозы и намеки, условные сигналы для нападения.

Зависимость от амфетамина

Переход к заболеванию знаменуется учащением наркотических эксцессов, усилением психической зависимости, изменением картины опьянения с появлением неустойчивости, эйфории, которая легко «ломается» при воздействии внешних факторов; уменьшением вегетативных проявлений – «прилива», «прихода» и усилением тревожно-ажитированного аффекта. Разовая доза увеличивается не более чем в два–три раза, однако суточная доза значительно возрастает, поэтому при злоупотреблении наркотическими психостимуляторами особенно много следов внутривенных инъекций.

Наличие II стадии многими клиницистами оспаривается, так как длительность абстиненции не более суток и может быть объяснена интоксикационными проявлениями. На III стадии у больных выявляются психоорганические расстройства – нарушение памяти, интеллекта, вязкость и скудность мышления. Отмечается апатоабулический синдром с появлением вялости, адинамии, своеобразного «одичания» в виде неряшливости.

Обращает внимание неврологическая симптоматика вследствие токсического поражения паллиостриарной системы – красного ядра ствольных структур, ретикулярно-лимбической формации. Это проявляется в паркинсонизме, хореоподобных движениях конечностей, пропульсивной походке. Нередки поражения подъязычного, зрительного и других черепно-мозговых нервов.

Постоянное злоупотребление амфетамином сводится обычно к пероральному приему (иногда утром перед учебой, иногда вечером перед развлечениями). При подобном злоупотреблении толерантность возрастает медленно на протяжении месяцев и даже лет. Пациенты постепенно худеют, обнаруживается склонность к гнойным инфекциям. У мужчин заметно падает сексуальная потенция и снижается половое влечение. Со временем нарастает ангедония – ничто в жизни не способно доставить удовольствие, вызвать интерес. Внезапный перерыв в употреблении амфетамина приводит к развитию абстинентного синдрома, проявляющегося в преобладании «психической абстиненции». Абстинентный синдром, при амфетаминовой наркомании представляет собой затянувшуюся на несколько дней (до двух–трех недель) картину постинтоксикационного состояния. Развивается дисфория с мрачным настроением, озлобленностью, раздражительностью, внутренним беспокойством, потребностью на чем-то «сорвать зло». К этому присоединяется ощущение полного изнеможения и мучительная бессонница.

Синдром отмены психостимуляторов, особенно принимаемых в сочетании с другими веществами, может протекать атипично, в виде различных «масок»:

- артериальная гипертензия в сочетании с эзофагитом, эрозивным гастритом, язвенной болезнью желудка и (или) двенадцатиперстной кишки;
- нарушения функции печени по типу острого холестатического гепатита: субфебрильная температура, снижение аппетита, тошнота, рвота, похудание, боль в правом подреберье, желтуха;
- грубое нарушение чувства голода и насыщения, возможно проецирующее высокий пиковый уровень гликированного гемоглобина при нормальных показателях сахара крови;
- серотониновый синдром, имитирующий гипертиреоз: профузное потоотделение, тремор, усиление глубоких сухожильных рефлексов, миоклонус, помрачение сознания;
- гипонатриемия в результате усиленного потребления жидкости на фоне увеличенного содержания в крови антидиуретического гормона, уменьшающего реакцию почек на водную нагрузку;

- обшемозговые расстройства: акатизия; движения по типу оральных дискинезий; хореоподобные движения; расстройства координации: про- и ретропульсивная походка; паркинсоноподобные синдромы; поражения черепно-мозговых нервов: диплопия, офтальмоплегия, паралич подъязычного нерва.

Клиника кофеинового и «чифирного» опьянения

Известно влияние кофеина на сон. При употреблении человеком кофеина по 400 мг три раза в день эффективность сна падает до уровня, эквивалентного бессоннице. Прием непосредственно перед отходом ко сну 300–400 мг кофеина связан с сокращением времени сна на 30–80 минут. Известно, что 100 мг кофеина (т. е. маленькая чашка крепкого кофе) отодвигает время засыпания и ухудшает качество сна в течение последующих 3–4 часов. В настоящее время самым широко используемым и распространенным в мире психостимулятором является кофеин. Свыше 70% населения нашей страны регулярно употребляют кофеин-содержащие продукты и напитки (кофе, чай, энергетические напитки).

После приема большой дозы кофеина появляется повышенное настроение, возбуждение, длящееся несколько часов. Отмечаются головокружение, головные боли, бессонница и кошмарные сновидения. Могут быть судорожные проявления – подергивание икроножных мышц, дрожание языка, губ, пальцев. Возможны перебои в работе сердца, сопровождающиеся тревогой, страхом. Мышление становится торпидным, застойным. У мужчин наблюдается снижение потенции. Определенный интерес представляют случаи употребления чифиря – концентрированного отвара чая, основным действующим началом которого являются алкалоиды кофеина. Спустя 30–40 минут после приема средней дозы чифиря наступают выраженные явления, характеризующиеся приподнятым настроением, облегчением и ускорением мыслительных процессов с одновременным возбуждением. Появляется повышенная работоспособность, отсутствие усталости, легкое течение ассоциаций, представлений.

При хроническом употреблении чифиря клиническая картина характеризуется психомоторным и интеллектуальным возбуждением. Действие чифиря длится 4–5 часов, как правило, нарушается сон. У чифиреманов обычно отмечаются негрубые изменения личности (по типу психопатизации) с заметными колебаниями настроения, недержанием аффекта, сужением круга интересов, снижением по социальной лестнице. Абстинентная симптоматика проявляется обычно неярко, в виде вялости, сонливости, раздражительности. Иногда наступает эмоциональная лабильность с преобладанием дисфорических расстройств, идеями самообвинения, в редких случаях – с попытками самоубийства.

Клиника кофеиновой токсикомании

Главный молекулярный механизм действия кофеина – это блокировка адеинозиновых рецепторов в головном мозге. В конечном итоге кофеин «тормозит торможение», и головной мозг продолжает высвобождение нейромедиаторов возбуждения. Однако этот процесс не может продолжаться долго – нейромедиаторы заканчиваются, и наступает ощущение усталости, истощения, а голов-

ной мозг увеличивает количество аденозиновых рецепторов. Чтобы их все заблокировать, необходимо принять еще больше кофеина. Этот механизм лежит в основе привыкания и формирования биологической зависимости от кофеина.

Зависимость от кофеина возникает очень быстро, спустя две–три недели нерегулярного приема внутрь и через три–пять инъекций внутривенно. Как свойственно всем высокоэйфоригенным наркотикам, психическая зависимость опережает синдром измененной реактивности. Желание повторить ощущение, поиск препарата, компании, где его можно достать, появляется уже тогда, когда дозы еще не возросли. Но и толерантность, извращение действия стимуляторов развивается также очень скоро.

Начальная стадия представлена синдромом психической зависимости. Влечение интенсивно занимает сознание больного, вытесняя интерес к прежним занятиям. Постепенно суточная толерантность увеличивается в пять–шесть раз по сравнению с разовой дозой. Период непрерывной наркотизации заканчивается психофизическим истощением.

Развернутая стадия, при которой суточная толерантность достигает очень высокого уровня, складываясь из возросшей, хотя и незначительно – в два–три раза, разовой толерантности. Цикл наркотизации представлен 5-7-10-дневным непрерывным злоупотреблением и 2–3 днями отхода и сна. Длительность эйфории сокращается в два раза. Исчезает моторная гиперактивность. Больные тревожны, раздражительны. Развивается абстинентный синдром. Характерны головная боль, боли в сердце, обычно в покое, ощущение разбитости в мышцах, усиливается тремор, резко возрастает чувствительность к раздражителям.

Конечная стадия характеризуется формой потребления: циклическая – сохраняется, однако циклы укорачиваются, и потребляемое количество стимуляторов уменьшается. Показатели приближаются к тому, что было у больного в первой стадии. Психическое возбуждение незначительно, как и двигательное. Необходимость наркотизации диктуется потребностью активизации, грозящим абстинентным синдромом. В этой стадии рельефно проявляется наступившая к этому времени деградация. Речь становится вязкой, медлительной, с персеверацией, лишенной какой-либо продуктивности. Столь же непродуктивна моторная деятельность. Прекращается прием наркотика из-за психической и физической невозможности дальнейшей интоксикации – вместо эйфории начинают проявляться возбужденность, пугливость, страхи.

Последствиями систематического злоупотребления психостимуляторами являются:

- общемозговые расстройства (акатизия, движения по типу оральных дискинезий, хореоподобные движения);
- расстройства координации (про- и ретропульсивная походка, паркинсоноподобные синдромы);
- поражения черепно-мозговых нервов (диплопия, офтальмоплегия, паралич подъязычного нерва);

- поражение мезодиэнцефальной области (грубое нарушение чувства голода и насыщения, возможно, связанное с особенностями соотношения уровня сахара в крови и гликированного гемоглобина).

Психостимуляторы наносят особенный ущерб центральной нервной системе организма человека, приводят к серьезным депрессиям, которые могут послужить причиной психоза. Психостимуляторы стремительно увеличивают обмен веществ, повышают кровяное артериальное давление. По этой причине силы, необходимые для сохранения жизнедеятельности человека, организм забирает из резервных запасов, которые никак не успевают возобновляться, что приводит к изнурению и износу организма. Кроме того, из-за тяжелой формы аритмии в опасности находится сердце.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение понятию «Психостимуляторы».
2. Механизм действия психостимуляторов.
3. Показания к применению психостимуляторов.
4. Клиника амфетаминового опьянения.
5. Зависимость от амфетамина.
6. Клиника кофеинового и «чифирного» опьянения.
7. Кофеиновая токсикомания.
8. Последствия злоупотребления психостимуляторами.

ГЛАВА 9. ПСИХОДИЗЛЕПТИКИ

Психодизлептики (галлюциногены) - это группа препаратов не относится к собственно лечебным средствам, поскольку они обладают способностью вызывать психические расстройства — иллюзии, галлюцинации, нарушения мышления, деперсонализацию, эйфорию или тревогу. В 70-е годы были попытки использовать психодизлептики как вспомогательные средства для некоторых видов психотерапии. Но в настоящее время эти вещества как лекарственные средства не применяются.

Психодизлептики (психотомиметики) применяются людьми уже более 2000 лет, и используются эти средства по галлюциногенному назначению, например, в религиозных обрядах. Аборригены в Америке использовали (а некоторые жители Южной Америки продолжают использовать и сейчас) «божественный гриб» псилоцибе или высушенные верхушки кактуса пейота. С этими же целями австралийцы применяют галлюциногенное растение питури. Сходное, но более слабое действие оказывают такие растения, как белладонна, дурман, мандрагора. Растение-галлюциноген ибogu используют в Африке с лечебными целями (чтобы уйти от проблем в видения). Там же из обугленных ветвей, листвы и коры маленьких деревьев ононум и кахабан варят наркотический напиток.

Галлюциногены вызывают эйфорию и своеобразные изменения сознания, восприятия и мышления. Главное в действии галлюциногенов — вызов спонтанной психопатологической продукции. Это могут быть наплывы мыслей, галлюцинации, расстройства схемы тела, делириозное помрачение сознания, сновидные состояния (онейроиды) с космической, религиозной, мистической тематикой.

Немедленное воздействие возникает сразу после принятия вещества, изменяется восприятие (внешнего вида предметов, запахов, вкуса, звуков и др.), человек может видеть несуществующие предметы, чувствовать их запах, вкус или слышать несуществующие звуки. Может возникнуть также ощущение паники, страха или беспокойства. При отсроченном воздействии многие пользователи сообщают о воздействии вещества спустя несколько дней или даже месяцев после его принятия. При всем этом больной обычно малоподвижен, хотя при обращении к нему он может быть агрессивен, может совершать суицидальные попытки, а при ощущении невесомости может попытаться выпрыгнуть в окно, чтобы полетать. Обычно же опьяневший «погружен в себя», его пробуждение невозможно. Тем не менее, как правило, на фоне действия этих веществ человек не теряет сознания полностью и помнит необычные ощущения. Стремление к этой необычности часто бывает причиной повторных применений препарата.

Регулярное употребление галлюциногенов может ухудшить память, способность к концентрации внимания и создать проблемы психического здоровья. Эти изменения сходны с тем, что происходит при психозах, поэтому такие вещества применялись для моделирования этих психических заболеваний в эксперименте.

Механизм действия и физиологические эффекты

Галлюциногены вмешиваются в метаболизм катехоламинов, допамина, ацетилхолина, серотонина и ГАМК, вызывая растормаживание деятельности затылочных областей мозга и лимбических структур. Галлюциногены обычно едят, высасывают из бумаги (закладывают за щеку) или курят. В самой малой дозе характерным эффектом является расширение зрачков (мидриаз) с фотофобией, кроме того анизокория (неравномерность зрачков); ритмическое расширение и сужение зрачков, иногда в такт дыханию; гиперрефлексия, часто до спонтанного клонуса, спазм мышц челюсти. Часто ощущение жара и и повышение температуры тела, потливость, слезотечение; умеренная тахикардия, повышенное АД, чувство голода одновременно с тошнотой, бессвязная речь, слюнотечение. Длительность соматических расстройств после одной дозы приблизительно шесть часов; а длительность психических нарушений – 6 – 12 часов. Со стороны психики наблюдаются очень сильные нарушения зрительного восприятия. Самый характерный признак – ощущение изменения яркости освещения. При больших дозах – визуальные галлюцинации в виде ореола, сияния, радуги или движущихся потоков разного цвета. Галлюцинации носят калейдоскопический характер. При дальнейшем нарастании доз возникают конкретные истинные зрительные галлюцинации, часто устрашающего характера. Часты парестезии, нарушения тактильной чувствительности, размеров, перспективы и дистанции – психосенсорные расстройства, а также расстройства «схемы тела», деперсонализация, дереализация. Нарушается ощущение времени, возникает ощущение полета мыслей.

Классификация психодизлептиков

По клиническому эффекту большинство галлюциногенов можно отнести к психоделикам, диссоциативам и делириантам. К *делириантам* обычно относят тропановые алкалоиды с выраженной антихолинергической (блокируют мускариновые ацетилхолиновые рецепторы) активностью. К ним относятся атропин, гиосциомин и скополамин – алкалоиды белладонны, белены черной и дурмана. Клинический эффект, производимый этими соединениями, соответствует картине холинолитического делирия.

К *диссоциативным* галлюциногенам относятся, в частности, синтетические соединения – диссоциативные анестетики фенциклидин и кетамин, общим свойством которых является блокада возбуждающих глутаматных рецепторов подтипа NMDA в ЦНС. В субанестетических дозах кетамин вызывает диссоциативное состояние, характеризующееся «внетелесным опытом», деперсонализацией, дереализацией, изменением восприятия пространства

и времени. При более высоких дозах у потребителей может возникать сновидное помрачение сознания со зрительными и слуховыми сценopodobными галлюцинациями фантастического или мистического содержания (near death experience, околосмертный опыт).

Также к диссоциативам относят агонисты (стимуляторы) каппа-опиоидных рецепторов, такие как сальвинорин А, активное вещество шалфея предсказателей (*Salvia divinorum*). Учитывая некоторое сродство ибogaина к каппа-опиоидным и NMDA рецепторам, а также его сновидный эффект, этот галлюциноген скорее всего также определяет развитие диссоциативной симптоматики. Отчасти к диссоциативным можно отнести и эффекты алкалоида мухоморов красного и пантерного – мусцимола, который по механизму действия представляет собой стимулятор особого тормозного ГАМК рецептора ЦНС.

К *классическим* психоделикам обычно относят стимуляторы 5-HT_{2A}-рецептора серотонина (диэтиламид лизергиновая кислота - ЛСД, псилоцибин). Несмотря на то, что психоделики могут иметь различное сродство к другим серотониновым и несеротониновым рецепторам, их галлюциногенный потенциал определяется именно 5-HT_{2A} рецепторами.

Антихолинергические галлюциногены — группа веществ, относящихся к классу холинолитиков, оказывающих воздействие на ЦНС путем блокирования ацетилхолиновых рецепторов, с последующим развитием острого психотического состояния. Это, прежде всего атропин и другие алкалоиды этого ряда (гиосциамин, скополамин), содержащиеся в растениях семейства пасленовых (белена, красавка, дурман, мандрагора). В низких дозах они давно используются в медицине, в частности как спазмолитики. В высоких дозах они могут вызвать состояние своеобразного делирия. В некоторых случаях состояние больных напоминает гипнотический транс. Сознание больных помрачено, они дезориентированы, испытывают наплыв галлюцинаторных переживаний, однако в состоянии описать свои ощущения, если попросить об этом. Отличительной чертой является то, что по выходе из одурманенного состояния больной почти ничего не помнит, не способен восстановить в памяти ни одной детали. Возможно, это является одной из причин того, что эти вещества не пользуются популярностью среди наркоманов.

Антихолинергические галлюциногены оказывают многообразное действие на организм, вызывая сухость во рту, потерю четкости зрения, контроля над моторикой, повышение частоты пульса и температуры тела. Они могут послужить причиной смерти, вызывая угнетение дыхания при дозах, незначительно превышающих минимально эффективные.

Психотропные эффекты и проблема опасности психодизлептиков

При использовании умеренных и высоких доз психоделических веществ острые психотомиметические эффекты можно ожидать почти у 100% пациентов. Острые психоактивные эффекты в целом включают изменения в пяти сферах: познание, восприятие, эмоции, мистический опыт и социальные свя-

зи. Провести грань между терапевтическими и побочными эффектами сложно, поскольку и положительные и отрицательные эмоционально-психологические эффекты могут оказывать лечебное воздействие. Субъективная оценка эффекта как побочного или терапевтического может влиять на то, о каких побочных эффектах сообщают исследователи в разных исследовательских центрах. Кроме того, побочные эффекты и проблемы безопасности могут быть более распространены в реальных клинических обстоятельствах, включая более сложных пациентов.

Неидентичный характер механизмов фармакологического действия классических и диссоциативных галлюциногенов определяет закономерные различия их психоактивных эффектов. Типичные проявления острой интоксикации ЛСД и аналогичными психоактивными веществами включают измененное настроение, особое слуховое и зрительное восприятие, изменение ощущения течения времени и деперсонализацию; важно отметить, испытываемые под влиянием этих субстанций переживания нельзя безоговорочно отнести к категории психоза. Психическое состояние под влиянием кетамина и других NMDA-антагонистов характеризуется обилием необычных зрительных образов и часто бывает экстатически-созерцательным с отрешением от внешнего мира. Речевой контакт в той или иной степени, в зависимости от дозы вещества, затруднен, хотя и не отсутствует полностью. У некоторых индивидов в период действия кетамина возникает ощущение тревоги и внешней угрозы, под влиянием которого у них развивается состояние психомоторного возбуждения с оборонительной агрессией; психическое состояние в этих случаях может обнаруживать сходство с помрачением сознания сумеречного типа. Например, через 15 минут после внутримышечного или внутривенного введения кетамина появляется блаженство, легкость, исчезает чувство реальности. Могут быть галлюцинации, страшное содержание которых вызывает только интерес. Изменяется схема тела, происходит деперсонализация, возможно ощущение сверхспособностей, общения с Богом. Это продолжается три часа, в течение которых опьяневший заторможен. Переживания выдает мимика. Затем наступает моторное возбуждение, сменяющееся сонливостью, подавленным настроением и раздражительностью. Быстро развивается физическая зависимость (для этого бывает достаточно нескольких введений) без синдрома отмены, растет толерантность (суточная доза достигает 1,5 г).

Острые соматотропные эффекты психоделиков включают повышение артериального давления, тошноту и головные боли, которые могут сохраняться в течение нескольких дней после приема. Исследования, оценивавшие артериальное давление во время сеансов дозирования, обнаружили относительно легкое и преходящее его повышение.

Основная опасность, связанная с приемом психоделиков, заключается в риске причинения вреда себе или другим в измененном состоянии сознания. Освещение в средствах массовой информации получили случаи рекреационного

употребления психоделиков с трагическими последствиями нанесения физического вреда другим и самому себе (включая смертельный исход). Клинические исследования, проведенные на сегодняшний день, показывают, что это редкие события, которые можно предотвратить с помощью надлежащего скрининга участников, мониторинга сеанса и протоколов безопасности.

Учитывая опасения по поводу потенциально возможных серьезных побочных эффектов, противопоказания для клинического использования психоделиков связаны с риском усугубления предшествующих расстройств. В частности, критерием исключения во всех клинических исследованиях является наличие в анамнезе психоза, мании или насилия в отношении других. Частым критерием исключения также является наличие родственников первой или второй степени родства с психозом или биполярностью. Однако эти критерии исключения основаны на теоретическом риске экзacerbации психотической симптоматики. Еще одним потенциальным долгосрочным риском, вызывающим беспокойство, является развитие длительного расстройства восприятия, вызванного галлюциногенами. Это необычный побочный эффект, наблюдаемый у людей, регулярно употребляющих психоделики. Несмотря на то, что в ходе краткосрочных клинических исследований не зарегистрировано ни одного случая, существуют теоретические опасения развития расстройств, связанных с употреблением галлюциногенов

Психические и поведенческие расстройства в результате употребления галлюциногенов

Психодизлептики (галлюциногены), как и все наркотические вещества, вызывают эйфорию, изменение сознания, расстройства восприятия, мышления и способны формировать зависимость. В отличие от других наркотических средств психодизлептики в меньшей степени вызывают эйфорию и подъем настроения и в большей степени — расстройство сознания, восприятия и мышления, дезорганизующие психику до уровня психоза.

Опьяняющий эффект возникает при приеме 50-200 мкг ЛСД, 200-500 мг мескалина, 10-50 мг псилоцибина и 6-8 мг циклодола. Скорость появления опьянения колеблется от нескольких минут (ЛСД) до 15-30 минут (псилоцибин, мескалин, циклодол). Изменение сознания при приеме психодизлептиков бывает чаще в виде делирия или сумерек, и разбудить опьяневшего невозможно. Может наблюдаться развитие онейрического состояния с характерными для него симптомами (фантастическая, космическая и религиозная тематика переживаний на фоне ступора). По выходе из психоза сохраняются яркие воспоминания. При приеме психодизлептиков описаны переживания ужаса, витальной тоски, бессмысленности жизни, приступы неуправляемой агрессии, случаи убийств и самоубийств.

В то же время регулярное употребление большинства веществ этой группы (их более 100) не приводит к физической зависимости и привыканию. Определенные этапы развития этого вида наркомании выделить трудно. Обычна

только психическая зависимость, а отмена препарата не ведет к абстинентному синдрому. Для многих психотомиметиков характерно повторное и даже многократное возвращение психических изменений без следующего приема наркотика (flash back, т. е. «возвратная вспышка»). Это может происходить уже после выведения вещества из организма. Рецидив психического расстройства может быть эмоционально неприятным (bad trip, т. е. «плохая экскурсия» или «скверное путешествие»). Например, это может быть ощущение паники. Такая особенность эффекта этих соединений требует наблюдения за больным и после первого внешнего восстановления его психического состояния. Данная «ненаркогенность» веществ, казалось бы, должна уменьшать страх перед ними, однако многократное злоупотребление препаратов приводит к разрушению психики: нарушается личность, появляются маниакальные идеи преследования и самоубийства (которые могут реализовываться), снижаются когнитивные процессы (в частности память и внимание), самоконтроль. Иногда после прекращения действия препарата у больного выявляется психическое заболевание (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз). Является ли оно результатом действия наркотика или наркотик только выявил прежде скрытое нарушение, мы пока не знаем.

При лечении зависимостей от многих препаратов их отмена быстро устраняет влечение. Но память о «картинках» и идея вновь посмотреть их сохраняются очень длительно. Спокойное общение с друзьями и близкими способствует нормализации психики. Характер психотерапии зависит от конкретного наркотика и характера нарушений. Абстинентный синдром при злоупотреблении галлюциногенами не возникает, за исключением циклодоло. Клиника интоксикации циклодолом отражена в таблице 6.

Таблица 6.

**Клинические проявления и фазность при интоксикации циклодолом
(Бабаян Э. А., Гонопольский М. Х., 1987)**

Фаза	Клинические проявления
Первая фаза (эйфорическая)	Развивается через 20-25 минут после приема циклодолола. Проявляется чувством тепла в конечностях, общим, приятным самочувствием, доходящим до истомы. Звук становятся четкими, краски яркими, заманчивыми. Все неприятности отходят на задний план, настроение приподнятое, наблюдается эйфория с двигательным компонентом. Токсикоманы много разговаривают, смеются. Фаза длится 30-40 минут

Вторая фаза	Эффект от действия препарата меняется, появляется заторможенность, желание лечь и испытать ощущение томления, тепла или холода, парения в воздухе, «невесомости». В это время токсикоман наблюдает себя как бы со стороны, в необычной обстановке, так как предметы реального мира видоизменяются и утрачивают свои очертания. Возникает ощущение, что обстановка все время меняется. Мысли вялые, больные заторможены, с трудом подбираются слова. Иногда мысли внезапно обрываются. Это состояние может длиться 2-3 часа
Третья фаза (галлюцинаторная)	Возникает при приеме достаточно высокой дозы циклодоло. Сознание изменяется более глубоко. Появляется дезориентировка во времени, окружающей обстановке, собственной личности. Вначале токсикоман ощущает элементарные обманы восприятия — щелчки, звонки, отдельные звуки, затем появляются галлюцинаторные образы. Они динамичны, бывают зрительными и слуховыми. По выходе из этого состояния токсикоман помнит свои переживания, считая это состояние наиболее значительным во всей картине опьянения. Описывая галлюцинаторные переживания, токсикоман хорошо дифференцирует их от реальной обстановки. Фаза длится 2-3 часа
Четвертая фаза (выхода)	Характеризуется астенией

Абстинентные явления развиваются через год и более после начала злоупотребления циклодолом на фоне его систематического приема и нарастающей толерантности, достигающей до 60 мг за прием. В период циклодоловой абстиненции наблюдаются разнообразные психические и соматоневрологические расстройства, развивается беспокойство, тревожность, неусидчивость, появляется выраженный интенционный тремор вначале кистей рук, затем конечностей, повышение мышечного тонуса и сухожильные подергивания отдельных мышц. Отмечаются слабость, снижение настроения. Характерны диспептические расстройства, тошнота, потливость, болезненные ощущения в мышцах и суставах. Течение абстиненции сопровождается компульсивным влечением к циклодолу. Длительность абстинентного синдрома составляет одна-две недели, нормализация соматоневрологического состояния может затягиваться до 1,5-2 месяцев.

Злоупотребление циклодолом, особенно у подростков, ведет к быстрому развитию психоорганического синдрома с грубыми нарушениями интеллектуально-мнестической сферы вплоть до деменции. В состоянии опьянения,

с наплывом зрительных и слуховых галлюцинаций угрожающего характера больные могут представлять опасность для окружающих. Психическая зависимость, формирующаяся через 3—6 месяцев регулярного потребления препарата, ведет к социальной деградации. Физическая зависимость развивается через год использования средства. Из-за развития привыкания доза, дающая эйфорию, увеличивается в 12 раз. При синдроме отмены нарушаются нервные, психические и вегетативные процессы, в частности обостряется паркинсонизм у больных им. Длительность синдрома до двух недель, но вегетативные расстройства могут сохраняться до двух месяцев. При длительном (более 1 г) злоупотреблении циклодолом страдают когнитивные функции.

Применение психоделиков в медицине

В последнее десятилетие психоделики вновь становятся объектом внимания научного мира. Предварительные результаты клинических исследований показывают, что психоделики могут иметь терапевтический потенциал в лечении некоторых расстройств непсихотического регистра, резистентных к терапии обычными средствами. Сейчас основные исследования сосредоточены на лечении посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), депрессии, зависимостей, генерализованного тревожного расстройства и тревоги/деморализации, связанной с приближающимся концом жизни при смертельных заболеваниях. Несмотря на фармакологический характер интервенции, психоделическую терапию нельзя рассматривать исключительно с позиций психофармакотерапии, поскольку она является скорее разновидностью психотерапии. В современных исследованиях проводится от одной до трех психоделических сессий, разделенных неделями или даже месяцами психотерапии, направленной на интеграцию пережитого психоделического опыта. Первому сеансу также предшествует до нескольких недель психотерапевтической подготовки пациента. В то же время появляются исследования использования психоделиков в режиме микродозирования, который предполагает регулярный прием субгаллюциногенных доз (примерно 20% от стандартной галлюциногенной дозы).

Подобно некоторым другим психоактивным веществам, галлюциногены демонстрируют благоприятные фармакологические эффекты, что позволяет ставить вопрос о возможности и целесообразности потенциального применения этих веществ в клинической практике. Обсуждается возможность применения ибogaина в лечении зависимости от героина, алкоголя, никотина и других веществ. Подчеркивается явное преобладание экспериментальных исследований на лабораторных животных над клиническими наблюдениями. Продемонстрирована способность ибogaина смягчать состояние отмены опиоидов и аддиктивное поведение у животных, но при этом отмечается возможность возникновения нейротоксических и кардиотоксических эффектов, что порождает серьезные сомнения в перспективах потенциального клинического применения данного вещества.

Определенные надежды связываются с возможными синтетическими производными ибобаина, предположительно сохраняющими его антиаддиктивные свойства, но при этом свободные от токсических эффектов.

Многообещающим средством лечения расстройств настроения представляется кетамин, используемый в анестезиологии в качестве средства для наркоза, вызывающего состояние так называемой диссоциативной анестезии.

Отмечается, как способность кетамина уменьшать проявления устойчивости к антидепрессантам при фармакорезистентных депрессивных состояниях, так и его самостоятельные антидепрессивные эффекты, причем и то, и другое может достигаться даже при однократном парентеральном введении вещества. Многочисленные исследования последних десятилетий указывают на смягчение симптомов депрессии под влиянием кетамина, причем, в отличие от антидепрессантов, эффекты которых развиваются через несколько недель после начала приема, тимоаналептическое действие кетамина проявляется в первые часы после парентерального введения и сохраняется приблизительно в течение недели. В ряде исследований отмечается также способность кетамина снижать интенсивность суицидальных мыслей. Антисуицидальные эффекты кетамина обычно продолжаются несколько часов.

Предполагается, что антидепрессивные свойства кетамина (а также отмеченные в некоторых наблюдениях благотворные эффекты у больных шизофренией) обусловлены его основным фармакологическим действием, а именно связыванием с глутаматными NMDA-рецепторами и влиянием на глутаматергические процессы, лежащие в основе расстройств настроения и других психопатологических феноменов.

На сегодняшний день, данные о терапевтической эффективности галлюциногенов остаются ограниченными и наиболее убедительны в отношении использования псилоцибина в качестве быстродействующего противорезистентного антидепрессанта и МДМА для коррекции тяжелого ПТСР. Несмотря на выглядящие многообещающими предварительные результаты исследований этих соединений, совершенно ясно, что сейчас шумиха опережает науку. Это напоминает то, что произошло с медицинским каннабисом: были утверждены правила, касающиеся его медицинского использования, что способствовало быстрому развитию индустрии каннабиса, несмотря на отсутствие качественных научных доказательств его терапевтической эффективности.

Если психоделические методы лечения вообще будут одобрены регуляторными агентствами для их эффективного внедрения важно, чтобы они были доступны каждому, кому они показаны. Однако становится очевидным, что стоимость такой терапии будет очень высокой. Естественно, фармацевтическая индустрия, как спонсор самых крупных и дорогостоящих клинических исследований, заинтересована в эффективной коммерциализации своего продукта. Вероятно, страховая медицина и государственное финансирование должны будут стать неотъемлемой частью системы возмещения стоимости психодели-

ческого лечения, поэтому дизайн исследований должен разрабатываться с учетом этой цели.

Возможность в перспективе использовать в медицинской практике психоделики должна рассматриваться с обязательным учетом следующих условий:

1. Соотнесение возможности применения в медицинской практике конкретного психоделика с требованиями международного права и российского законодательства.

2. Сравнение с позиции доказательной медицины эффективности определенного психоделика с ненаркотическим лекарственным средством, зарегистрированным в России для лечения исследуемого психического расстройства.

3. Тщательное определение дозировки психоделического препарата при терапии с целью максимального снижения опасности возникновения наркотической зависимости у пациента.

4. Комплексное сопоставление целесообразности использования определенного психоделика в медицинской практике с позиции «польза – вред».

Последствия и осложнения

У отдельных индивидов с особым предрасположением острая интоксикация галлюциногенами (особенно антагонистами глутаматных NMDA рецепторов) может осложняться тревогой или психомоторным возбуждением. Весьма характерным эффектом кетамина служит кратковременное повышение артериального давления, преимущественно систолического. Типичным отдаленным последствием злоупотребления галлюциногенами являются так называемые флешбэки – повторные эпизоды нарушения настроения и восприятия, возникающие уже без приема вещества, но воспроизводящие, в той или иной степени, переживания в период острой интоксикации.

Повторный прием ЛСД и аналогов сопровождается быстрым формированием толерантности к их психотропным эффектам. Толерантность носит перекрестный характер, но отмечается исключительно в пределах группы классических галлюциногенов; перекрестной толерантности к действию других психоактивных веществ обычно не наблюдается.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение понятию «Психодизлептики».
2. Механизм действия и физиологические эффекты.
3. Классификация психодизлептиков (психотомиметиков).
4. Психотропные эффекты и проблема опасности психодизлептиков.
5. Клинические проявления и фазность при интоксикации циклодолом.
6. Клиника зависимости от галлюциногенов.
7. Применение психоделиков в медицине.
8. Последствия и осложнения.

ГЛАВА 10. ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ НЕВРОЗОВ И РАССТРОЙСТВ ЛИЧНОСТИ

Невротические расстройства, или **неврозы** – собирательное название для целой группы весьма разнообразных психогенных расстройств функциональной природы, имеющих тенденцию к затяжному течению, и, как правило, обратимых.

Как следует из определения термина «невроз», причиной заболевания служит психическая травма, субъективно неразрешимая для больного. Разумеется, что даже самые современные и эффективные психотропные препараты едва ли могут помочь больному в разрешении психотравмирующей ситуации, обусловившей развитие заболевания. Таким образом, медикаментозная терапия при неврозах имеет вспомогательное значение и не будет эффективна без устранения причины болезни – психологического конфликта. Для выявления и устранения причины заболевания активно используется психотерапия. Безусловно, любая беседа врача и пациента обладает психотерапевтическим воздействием, однако у больных неврозом данный метод лечения является основным.

Индикаторами эффективности лечения невротических расстройств принято считать:

- общий балл по шкале депрессии Гамильтона не более 9;
- общий балл по шкале тревоги Гамильтона не более 18;
- настроенность больного и/или его семьи на продолжение медикаментозного и немедикаментозного лечения на амбулаторном этапе;
- отсутствие негативной реакции на необходимость приема психотропных средств.

К принципам лечения невротических расстройств относят:

- принцип этапности, предусматривающий преемственное ведение больных в соответствии с показаниями на амбулаторном и стационарном уровнях;
- принцип комплексности при реализации психотерапевтических и реабилитационных стратегий, который может рассматриваться в нескольких аспектах:
- организация комплексного обследования пациентов, сочетающего в себе общеклиническое, психологическое и социальное направление;
- принцип комплексности при лечении тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройств реализуется с учетом биопсихосоциальной модели в условиях сочетанного взаимодействия различных специалистов. При комплексной форме работы врач-психиатр, врач-психотерапевт, медицинский (клинический) психолог и специалист по социальной работе рассматривают клинико-терапевтические явления под разными углами зрения с позиции своих

специальностей, сотрудничая, и взаимно дополняя друг друга при решении основных терапевтических задач;

- принцип дифференцированности предполагает для каждого конкретного пациента целевое применение терапевтических методов, конгруэнтное основным клиническим проявлениям с этиопатогенетическим соответствием основному характеру нарушений;
- принцип интегративности представляет собой обоснованное взаимосвязанное использование психотерапевтических методов и приемов, имеющих своей целью более интенсивное воздействие на три компонента психики (когнитивный, эмоциональный и поведенческий) для реконструкции всей системы отношений личности, нарушения которой являются основной для существования и хронизации нарушений;
- принцип краткосрочности, согласно которому связанные с социально-экономическими переменами изменения медикаментозных, психотерапевтических и реабилитационных стратегий способствуют интенсификации лечения, что отражается, в первую очередь, на количестве госпитализаций и сроках пребывания пациентов в стационаре, приводя к их значительному сокращению.

Пациенты с невротическими расстройствами составляют большой процент больных на приеме у врача любой специальности. Причиной возникновения неврозов служит психотравмирующий фактор. Лечение неврозов включает психотерапию и психофармакотерапию, основным вектором которой является формула «от самых безопасных препаратов к самым эффективным». Не вызывает сомнения, что по мере увеличения количества знаний в области деятельности нервной системы и психики критерии диагностики, классификация и алгоритмы лечения больных с неврозами будут подвергаться дальнейшей коррекции.

По мнению Г.Я. Авруцкого (1981), терапия неврозов и неврозоподобных состояний включает в себя следующие основные задачи:

- устранение эмоциональных нарушений, типичных для невротического уровня поражения (эмоциональная лабильность, «раздражительная слабость», страхи, тревога, напряженность и др.);
- лечение астенических расстройств, преодоление физической и умственной истощаемости;
- регуляция вегетативных расстройств;
- лечение навязчивостей и фобий, если они имеются;
- коррекция личностных особенностей;
- устранение отрицательных внешних факторов;
- выявление и устранение соматических нарушений.

Паническое расстройство (ПР) представляет собой заболевание, клинические проявления которого включают в себя повторяющиеся, спонтанно возникающие эпизоды (приступы) выраженной тревоги (паники), которые не огра-

ничиваются какой-либо ситуацией или обстоятельствами, являются непредсказуемыми и сопровождаются полиморфными вегетативными нарушениями.

Традиционно лечение ПР складывается из нескольких этапов:

- 1) купирования приступа панической атаки (ПА);
- 2) базовой терапии ПР, направленной на предотвращение повторного возникновения ПА и коррекцию эмоционального состояния;
- 3) профилактики рецидива.

Терапевтическая тактика определяется с учетом разных факторов, в частности тяжести состояния. Мягкое ПР допускает психотерапию в изолированном виде или в сочетании с небольшими, фиксированными дозами дневных анксиолитиков, назначаемых в виде коротких курсов (не более трех-четырёх недель), а также фитопрепаратов и гомеопатических препаратов. Тяжелое ПР предполагает комбинацию психотерапии и антидепрессантов - селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина в течение трех-шести месяцев. Возможно также добавление бензодиазепино-вого препарата на время инициальных двух-четырёх недель лечения в качестве эффективного «моста» до реализации желаемого эффекта СИОЗС. Все вышеназванные препараты, применяемые для лечения ПР, в той или иной степени улучшают сон человека. В то же время наличие инсомнии у пациентов с ПР требует учитывать данный факт при построении терапевтической тактики.

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) — часто встречающаяся форма психической патологии, характерными чертами которой является сочетание навязчивых повторяющихся мыслей, образов, идей или импульсов (обсессий), которые вызывают значимый эмоциональный дискомфорт, а также действий, направленных на уменьшение этого дистресса (компульсии). ОКР относится к числу широко распространенных психических расстройств, которые оказывают существенное негативное влияние на функционирование и трудоспособность пациентов, а также нуждаются в своевременной диагностике и терапии.

Согласно современным клиническим рекомендациям, первой линией терапии ОКР являются антидепрессанты из группы СИОЗС и когнитивно-поведенческая терапия (КПТ). В связи с отсутствием значимых различий эффективности между КПТ и СИОЗС выбор метода должен опираться на анамнестические данные и предпочтения пациента.

В число маркеров предпочтительного выбора КПТ на первичном этапе входят следующие:

- предпочтение пациента в отношении КПТ;
- отсутствие коморбидных психических расстройств, требующих медикаментозного лечения;
- применение СИОЗС имеет противопоказания (например, при наличии коморбидного БАР или беременности);

- детский возраст;
- предшествующий хороший ответ на КПП.

Использование СИОЗС предпочтительно в следующих ситуациях:

- пациент предпочитает лекарственную терапию;
- выраженность симптоматики мешает адекватному проведению КПП;
- у пациента есть коморбидные расстройства, для терапии которых желательна назначение антидепрессантов (например, депрессия);
- КПП недоступна организационно или в связи со стоимостью;
- предшествующий хороший ответ на СИОЗС.

Выбор препаратов из класса СИОЗС в качестве первой линии психофармакотерапии ОКР связан с их оптимальным профилем эффективности и безопасности. В долгосрочной перспективе различные антидепрессанты из класса СИОЗС демонстрируют сопоставимую эффективность, но несколько отличаются друг от друга в плане переносимости. В связи с этим выбор препарата для терапии ОКР должен ориентироваться не на преимущество в клиническом эффекте, а на профиль побочных эффектов и переносимость.

Общепризнанным фактом является необходимость использования для терапии ОКР более высоких доз СИОЗС по сравнению с таковыми при депрессиях и тревожных расстройствах. В связи с этим у большинства пациентов рекомендована постепенная титрация дозировок СИОЗС к верхней границе. Также существуют ограниченные данные об эффективности супратерапевтических доз СИОЗС, однако данный подход используется ограниченно как из-за предварительного характера доказательств, так и в связи с очевидным нарушением требований инструкции к применению обсуждаемых препаратов. Такой же общепризнанной является необходимость длительной терапии СИОЗС (до шести месяцев для формирования вывода об эффективности препарата).

Усиление/появление тревоги или инсомнии также относится к числу наиболее значимых побочных эффектов при применении СИОЗС. Они служат частой причиной отказа от терапии в первые дни применения СИОЗС, несмотря на относительно более легкую возможность купировать данные побочные эффекты с помощью гипнотиков, транквилизаторов или препаратов с седативным действием. Флувоксамин также обнаруживает преимущество в отношении развития данных нежелательных явлений в связи с тем, что в наименьшей степени среди всех СИОЗС активизирует выраженность тревоги в первые дни применения.

Доступные в настоящее время стратегии повышения эффективности серотонинергических препаратов при терапевтически рефрактерных случаях ОКР направлены на две нейромедиаторные системы — дофаминергическую и глутаматергическую. Соответственно этому назначают либо препараты антипсихотического ряда, либо модуляторы глутаматергической системы (мемантин, ламотриджин). Среди антипсихотиков в качестве добавления к СИОЗС наибольшее предпочтение отдают препаратам второго и третьего поколений,

в первую очередь рисперидону и арипипразолу, несколько реже используют типичные антипсихотики, такие как галоперидол или трифлуоперазин.

Еще одной важной проблемой является терапия ОКР у лиц детского и подросткового возраста. Как уже было указано выше, одним из предпочтительных подходов для данной популяции является применение КПТ, однако при его недоступности или неэффективности необходима психофармакотерапия. В возрасте до 18 лет возможно назначение двух препаратов из класса СИОЗС — сертралина (с шести лет) и флувоксамина (с восьми лет). При применении СИОЗС у пациентов детского возраста следует учитывать риск активации бессонницы и усиления суицидальных мыслей, несколько более высокий, чем в общей популяции.

Обобщая доступные научные данные, возможно выделить основные проблемы и причины недостаточной эффективности терапии ОКР, которые отмечаются в рутинной клинической практике:

- низкая приверженность пациентов лечению ОКР, на которую могут влиять переносимость и длительность терапии;
- несвоевременное назначение СИОЗС, являющихся препаратами терапии первой линии, что может повлечь за собой отсутствие желаемого клинического эффекта и ухудшение прогноза заболевания; – использование малых и средних диапазонов терапевтических доз СИОЗС, что не является клинически оправданным;
- недостаточная длительность курса терапии СИОЗС (менее 6 месяцев), приводящая к ошибочному мнению о неэффективности терапии;
- необоснованно раннее завершение поддерживающей терапии ОКР (меньше 12–24 месяцев) после достижения клинического эффекта, что повышает риск возникновения рецидива заболевания;
- назначение кломипрамина до того, как показана неэффективность нескольких курсов разных СИОЗС (например, флувоксамина или сертралина);
- назначение антипсихотиков в высоких дозах в качестве монотерапии и/или без предшествующего курса СИОЗС;
- использование типичных антипсихотиков (за исключением пимозиды или малых доз галоперидола);
- использование транквилизаторов в монотерапии или длительное время;
- лечение резистентных случаев ОКР только с помощью психофармакотерапии без использования КПТ;
- комбинирование двух и более препаратов с серотонинергическим действием;
- госпитализация пациента без признаков резистентности или угрозы для его жизни и здоровья; – использование дополнительных препаратов с недоказанной эффективностью при ОКР.

Таким образом, выбор препарата для терапии ОКР должен ориентироваться не на преимущество в клиническом эффекте, а на профиль побочных эффектов и переносимость. Этом аспекте препарат флувоксамин имеет ряд клинических преимуществ (низкая вероятность развития сексуальной дисфункции, усиления тревоги в начале терапии и возникновения жизнеугрожающих побочных эффектов), что позволяет рассматривать его в качестве препарата для терапии первой линии ОКР у пациентов с восьми лет.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) — психическое расстройство, развивающееся вследствие мощного психотравмирующего воздействия угрожающего или катастрофического характера, сопровождающееся экстремальным стрессом, основными клиническими проявлениями выступают повторные переживания элементов травматического события в ситуации «здесь и сейчас» в форме флешбеков, повторяющихся сновидений и кошмаров, что сопровождается чаще тревогой и паникой, но возможно также гневом, злостью, чувством вины или безнадежности, стремлением избегать внутренних и внешних стимулов, напоминающих или ассоциирующихся со стрессором. Симптомы возникают обычно в течение шести месяцев от стрессового воздействия. В качестве пусковых факторов выступают события, которые способны вызвать дистресс практически у любого человека, природные и техногенные катастрофы, угроза жизни, нападение, пытки, сексуальное насилие, военные действия, террористические акты, пребывание в плену или концентрационном лагере, свидетельство гибели другого человека, жизнеугрожающее заболевание, получение известия о неожиданной или насильственной смерти близкого человека. Заболевание характеризуется высокой коморбидностью с другими психическими расстройствами и может приводить к изменению личности.

При ведении пациентов с ПТСР приоритет остается за комбинированной терапией, однако в зависимости от условий могут отдельно использоваться психофармакотерапия и психотерапия. Психотропные препараты широко используются в лечении ПТСР, поскольку психотерапия, сфокусированная на травме, может быть недоступной (особенно в начале заболевания) или плохо переноситься. Выбор стратегии терапии и соотношение психофармакотерапии и психотерапии зависят от ориентации пациента на тот или иной метод лечения, проявлений клинической симптоматики, этапа лечения, особенностей личности, актуальных ресурсов и организационных возможностей и должен гибко оцениваться с учетом персонализированного подхода в каждом конкретном случае. Имеются показания и противопоказания, как для психофармакологического, так и для психотерапевтического лечения. Они преимущественно связаны с состоянием пациента, побочными эффектами и организационными условиями.

Терапия первой линии. Пациентам с ПТСР в качестве препаратов первой линии преимущественно рекомендуется назначение препаратов из группы СИ-ОЗС (пароксетин., сертралин, флуоксетин) или венлафаксина. Длительность

терапии составляет 6–12 месяцев, чаще около года после стабилизации состояния. Если на 4–6-й неделе эффективность оценивается как достаточная, продолжают прием препарата в течение полного курса (6–12 месяцев после стабилизации состояния). При недостаточной эффективности целесообразно повысить дозы принимаемого препарата до максимально-терапевтических или заменить на другой СИОЗС первой линии. Монаотерапия антидепрессантами начинается с минимальных дозировок и постепенно титруется до терапевтических. Анксиолитический эффект развивается индивидуально в течение 2–8 недель. Поэтому и с учетом возможного ухудшения состояния в начале приема СИОЗС на первом этапе лечения целесообразно применять комбинацию с производными бензодиазепина, особенно при выраженной тревоге и вегетативных нарушениях. Внимательно надо относиться к противопоказаниям для приема производных бензодиазепина, в т. ч. избегать назначения этой группы препаратов пациентам с высоким риском формирования зависимости. Рекомендуется предупредить пациента с ПТСР о возможном развитии побочных эффектов в начале приема антидепрессантов для обеспечения комплаенса. В первые недели приема целесообразно наблюдать за больным, оценивая суицидные риски, возможное усиление тревоги.

Пациентам с ПТСР с выраженной тревогой, раздражительностью и вегетативными нарушениями на первом этапе терапии рекомендуется краткосрочное применение препаратов из группы производных бензодиазепина (диазепам, лоразепам, клоназепам, алпразолам).

Терапия второй линии. При недостаточной эффективности препаратов первой линии переходят на вторую линию терапии. В качестве препаратов второй линии рекомендовано применение неселективных ингибиторов обратного захвата моноаминов (амитриптилин, имипрамин, миртазапина) с целью купирования симптоматики. Следует учитывать имеющийся у амитриптилина и имипрамина риск передозировки и большую выраженность побочных эффектов, а также более низкую приверженность терапии у этих препаратов. Не рекомендуется назначение этих препаратов пациентам с высоким суицидальным риском без постоянного наблюдения. В ряде исследований была показана эффективность применения антидепрессанта миртазапина. Длительность терапии также составляет 6–12 месяцев.

Терапия третьей линии. Пациентам с ПТСР при неэффективности терапии антидепрессантами или их сочетания с бензодиазепинами рекомендуется назначение препаратов третьей линии для купирования симптоматики. В качестве альтернативы, при отсутствии ответа на предыдущие курсы терапии, может быть назначен антиконвульсант ламотриджин, если в клинической картине ПТСР имеются выраженные колебания настроения, трудности аффективной регуляции или имеется коморбидное расстройство зрелой личности.

Также при отсутствии эффекта от предыдущих курсов терапии или при наличии таких симптомов как вторгающиеся мысли о травматическом событии,

флешбеки, эксплозивность, агрессивное поведение, нарушения сна, а также при наличии диссоциативных симптомов, дезорганизованного поведения, коморбидных психотических расстройств целесообразно назначение антипсихотических препаратов. Назначение антипсихотиков в низких дозировках может быть использовано в качестве дополнительной терапии к стандартной схеме лечения. Они являются препаратами выбора при наличии психотической симптоматики, слуховых, зрительных и тактильных галлюцинаций, бредовых расстройств, агрессивных идей, чувств и поведения. При наличии показаний для назначения антипсихотических препаратов рекомендовано назначать рисперидон или кветиапин с целью коррекции симптоматики. Они могут также назначаться в качестве дополнительной терапии к стандартной схеме лечения.

Пациентам с ПТСР терапию проводят длительностью около года после наступления терапевтического эффекта от применяемой терапии, чтобы обеспечить стабильность эффекта и профилактику рецидивов.

На протяжении всего периода применения фармакотерапии при применении психотропных препаратов нужно оценивать следующие возможные побочные эффекты психофармакотерапии: седация, сонливость, заторможенность, задержка мочеиспускания, запоры или поносы, тошнота, головные боли, головокружение, нарушение координации, нарушение концентрации внимания, нарушение памяти, формирование зависимости и толерантности к препаратам и др. в рамках персонализированного подхода, чтобы снизить вероятность развития побочных эффектов и осложнений от проводимой терапии. В то же время адекватные дозировки и назначения лекарств строго по показаниям значительно снижают риск проявления побочных эффектов.

Генерализованное тревожное расстройство, для которого характерна перманентная тревога, проявляющаяся опасениями и беспокойством, которые невозможно сдерживать, утомляемостью, раздражительностью, снижением возможности к сосредоточению, двигательным напряжением, суетливостью, нарушениями сна и вегетативными проявлениями (тахикардией, потливостью или сухостью кожи, тошнотой и т.д.). Вышеуказанные симптомы должны иметь место на протяжении не менее шести месяцев.

Для лечения тревожных расстройств чаще всего применяются бензодиазепины, антидепрессанты различных фармакологических групп, буспирон, антиконвульсанты (прегабалин), антипсихотические средства, антигистаминные препараты, бета-блокаторы (пропранолол). Наряду с выраженным терапевтическим эффектом, указанные препараты обладают риском развития ряда нежелательных явлений. Применение бензодиазепинов может вызывать сонливость, усиливать когнитивные и координаторные нарушения, а их использование длительностью более 4 недель может привести к развитию толерантности и синдрома зависимости.

Диссоциативные (конверсионные) расстройства - это группа психических расстройств, характеризующихся изменениями или нарушениями ряда психи-

ческих функций: сознания, памяти, чувства личностной «идентичности», осознания непрерывного существования собственной личности. Под воздействием психотравмирующего фактора вышеуказанные функции могут «отщепляться» от потока сознания и становиться «независимыми». Например, может утрачиваться личностная идентичность или некоторые воспоминания.

Психофармакологическую терапию у больных с функциональными расстройствами применяют с конца XX века. С появлением четких критериев диагностики отдельных форм конверсионных расстройств, в частности психогенных припадков и психогенных двигательных расстройств, появились рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования эффективности психотропной терапии, а именно антидепрессантов. Обоснованием применения антидепрессантов в этих ситуациях было частое сочетание, как психогенных припадков, так и психогенных двигательных расстройств с эмоциональными и поведенческими расстройствами - депрессией, тревогой, импульсивностью. Антидепрессанты могут быть эффективны в ситуациях, в которых функциональные симптомы не сопровождаются очевидными эмоциональными расстройствами, например, при хронических болевых синдромах, при астении, нарушениях пищевого поведения, сна и т.п. При назначении фармакотерапии необходимо учитывать функциональные соматические симптомы, среди которых хроническая боль, полисистемные вегетативные расстройства, нарушения сна, астения.

Соматоформные расстройства (СФР) характеризуются регулярными соматическими симптомами и постоянным требованием медицинских обследований, несмотря на отрицательные их результаты и заверения врачей, что симптомы не имеют соматической природы. Сюда, прежде всего, относятся психосоматические расстройства непсихотического регистра с функциональными нарушениями работы внутренних органов: гипервентиляционный синдром, кардионевроз, синдром раздраженного кишечника, синдром болезненного мочевого пузыря, болевой синдром, традиционно с клинических позиций рассматриваемые в рамках органических неврозов. Соматизированное расстройство – одна из форм соматоформного расстройства, для которой свойственны повторяющиеся на протяжении не менее двух лет и видоизменяющиеся соматические симптомы.

В настоящее время недостаточно полно обоснованы подходы к терапии соматоформных расстройств. Существующие рекомендации ограничиваются преимущественно принципами коррекции отдельных функциональных нарушений, по сути – единичных проявлений СФР.

В настоящее время антидепрессанты рассматриваются как наиболее исследованная группа психофармакологических препаратов для терапии соматоформных расстройств и функциональных соматических нарушений. Тем не менее, общее количество работ, посвященных оценке эффективности антидепрессантов при СФР, остается недостаточным, сохраняются вопросы, касающиеся как

эффективности данного класса препаратов при СФР, так и способности влиять на отдельные функциональные соматические симптомы. Противоболевой эффект у больных с фибромиалгией и другими соматоформными болевыми синдромами наиболее надежно подтвержден в отношении трициклических антидепрессантов (однако есть указания, что в целом анальгезирующий эффект недостаточно высок), в меньшей степени – ингибиторов захвата серотонина и норадреналина, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов моноаминоксидазы. В частности, продемонстрирован эффект трициклических препаратов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в виде улучшения общего функционирования, снижения болевых симптомов и проявлений метеоризма.

Антипсихотические препараты нередко назначаются пациентам с соматоформными расстройствами, невзирая на то, что доказательства эффективности и безопасности данной группы препаратов при терапии СФР в настоящее время можно рассматривать только как предварительные. При недифференцированном соматоформном расстройстве с преимущественными симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта (функциональная диспепсия) продемонстрирован эффект левосульпирида. продемонстрирована эффективность кветиапина при хронических болевых синдромах (фибромиалгии): выявлено снижение выраженности болевых проявлений, сопутствующих симптомов депрессии и повышение качества жизни.

Установлен эффект прегабалина и габапентина при функциональных болевых синдромах. Для уточнения возможности применения антиконвульсантов при иных соматоформных расстройствах требуются дополнительные исследования.

Под *неврастенией* понимают истощение нервной системы на фоне сильного или систематического стресса и физического или психического переутомления, а также в результате дефицита сна и эмоционального напряжения. Важная роль отводится низкой способности адаптироваться к меняющимся условиям. В основе неврастения лежит противоречие между желаниями и возможностями, у больных становятся заметными потеря сосредоточенности, повышение раздражительности, вспышки гнева, беспокойный сон с тревожными сновидениями. Частым проявлением являются головные боли, головокружения, тошнота, многочисленные соматические жалобы. При хронизации неврастения на первый план выступают астеноипохондрический и астено-депрессивный симптомокомплексы. Если в первом случае астения сопровождается развитием навязчивых страхов по поводу состояния здоровья, то при втором варианте эмоциональные нарушения приобретают депрессивную окраску.

Лекарственная терапия включает адаптогены, антиоксиданты, нейрометаболические препараты, антиастенические препараты, витамины группы В, С, D и др.). Следует помнить, что высокие дозы ноотропных препаратов могут усугубить проявления тревожности, нарушения сна. На фоне астении в соче-

тании с тревожно-фобическим синдромом ноотропы стоит назначать с осторожностью, отдавая предпочтение ГАМКергическим ноотропам (например, аминоксидилмасляная кислота). По показаниям применяют препараты, улучшающие качество сна, засыпание и поддержание сна, нейролептики, антидепрессанты. При астении с явлениями пониженного фона настроения, апатии, ангедонии, физической утомляемостью (астено-депрессивный синдром) рассматривается назначение стимулирующих антидепрессантов (имипрамин, кломипрамин, флуоксетин). В случае астении с повышенной тревожностью, паническими проявлениями возможно применение антидепрессантов с седативным действием (миансерин, мirtазапин, флувоксамин, амитриптилин).

Расстройства личности (РЛ), представляют собой тяжелое нарушение характерологической конституции и поведенческих тенденций индивидуума, включающие обычно несколько сфер психики и сопровождающиеся личностной и социальной дезинтеграцией. В теории существует несколько подходов к фармакотерапии расстройств личности:

Казуальная фармакотерапия исходит из точки зрения, что препараты могут повлиять на нейробиологические процессы, лежащие в основе личностных расстройств. Это косвенно подтверждается тем, что черты личности имеют высокие показатели наследственности, составляющей около 50%.

Терапия «по аналогии» исходит из того факта, что существует схожесть между отдельными психиатрическими нозологиями и расстройствами личности, где личностные расстройства могут рассматриваться как «хроническая форма» определенного расстройства, как часть спектра, в котором они предусмотрены как один из компонентов континуума психических расстройств.

Симптоматическая терапия личностных расстройств основывается на предположении, что препараты могут повлиять на отдельные, четко очерченные проявления личностных расстройств. Из них выделяются:

- агрессия и нарушение контроля импульсов;
- аффективные симптомы;
- тревога;
- когнитивно-перцептуальные нарушения.

Наибольшее количество работ посвящено симптоматической терапии пограничного РЛ. Таким образом, используются те фармакологические средства, терапевтический эффект которых при других психических расстройствах схож с тем, что необходим при РЛ.

Главным принципом лечения является снижение стресса у отдельной личности, известие семье о наличии данного расстройства у индивида, исключение психотравмирующей ситуации. Коррекция поведения – наиболее важный фактор в лечении больных с пограничными, антисоциальными или избегающими расстройствами личности.

Лечение для каждого из вида расстройств должно подбираться индивидуальное, но главный принцип состоит в том, чтобы человек смог наладить

межличностное общение, выявить основания и факторы развития данной психотравмирующей ситуации, помощь в понимании личности, в раскрытии его индивидуальных черт, которые осуществляют дисгармонию человека в общении с другими людьми и в отношении к самому себе. И далее, индивиду рассказывается о способе коррекции его расстройства.

Ряд клинических проявлений при расстройствах личности поддается фармакологической коррекции. Импульсивность и агрессивность корректируются серотонинергическими препаратами (сертралин, эсциталопрам, пароксетин, флувоксамин, флуоксетин), нестабильность настроения — нормотимическими препаратами (соли лития, карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин), психозоподобные проявления и нарушения поведения — нейролептиками (галоперидол, зуклопентиксол, перициазин, рисперидон, оланзапин, кветиапин, арипипразол).

В связи с повышенной склонностью пациентов с РЛ к развитию зависимостей следует избегать назначения бензодиазепиновых транквилизаторов, снотворных препаратов, прегабалина как лекарственных средств первой линии. Если необходимость в них все же присутствует, то назначаться они должны короткими курсами. Также следует избегать применения без крайней необходимости нескольких препаратов (полипрагмазии).

Шизоидное и шизотипическое расстройство лечат с помощью антипсихотических препаратов, а также индивидуальной работой с психотерапевтами, прогресс лечения не большой, данный тип расстройства слабо поддается лечению.

В качестве первого шага в терапии пациентов с *пограничным расстройством личности* (ПРЛ) выступают психообразовательные мероприятия: информирование о диагнозе, ожидаемом течении заболевания, предполагаемых факторах риска и вариантах лечения. Психотерапию следует рекомендовать в качестве первой линии терапии. При этом фармакотерапия рассматривается в качестве возможного дополнительного лечения в конкретных ситуациях. Должны быть установлены четкие границы, врачу следует избегать реакции на провокационное поведение, а стратегия вмешательств должна быть согласована со всеми специалистами, участвующими в лечении, чтобы предотвратить ситуацию, в которой некоторые из них будут считаться «плохими», а другие — «хорошими». При наличии опасного для жизни поведения следует, в первую очередь, сфокусироваться на его устранении.

Антидепрессанты, нейролептики, стабилизаторы настроения - основные группы препаратов, которые сейчас используются при лечении психических расстройств, - применяются только для снятия симптомов в ситуации дезадаптации. Люди с *нарциссическим расстройством личности* поступают в психиатрическую службу с депрессиями, тревожно-фобическими расстройствами, зависимостями от психоактивных веществ, и психиатры должны разбираться именно с психопатологическими проявлениями, которые видны невооружен-

ным взглядом. После терапии препаратами человек возвращается в нарциссическую ситуацию, где высок риск, что снова все повторится, потому что основные проблемы не решаются медикаментозно, и их можно решить только с помощью психотерапии.

Лекарственное лечение требуется во время декомпенсаций, а при глубоких психопатиях почти постоянно в виде поддерживающей терапии. При *диссоциативном расстройстве личности* показаны «корректоры поведения» – неуптил (перидазин), соннапакс (меллерил, тиоридазин), модитен (лиоген). При *эмоционально-неустойчивом расстройстве личности* прибегают к сибазону (седуксен, реланиум), аминазину (хлорпромазин), тизерцину (левомепромазин), при дисфориях – к карбамазепину (финлепсин, тегретол). При *ананкастном расстройстве личности* используют феназепам или малые дозы галоперидола, при тревожном – тазепам (нозепам)/ феназепам, мепробамат, хлорпрохлорксен (труксал). Декомпенсации при *гистрионическом расстройстве личности* рекомендуется купировать аминазином, а при *шизоидном расстройстве личности* – малыми дозами трифтазина (стелазин) или френолоном.

Контрольные вопросы

1. Принципы лечения невротических расстройств.
2. Основные задачи терапии неврозов (Авруцкий Г.Я., 1981).
3. Психотерапия панического расстройства.
4. Особенности терапии обсессивно-компульсивного расстройства.
5. Психотерапия посттравматического стрессового расстройства.
6. Психотерапия генерализованного тревожного расстройства.
7. Психотерапия конверсионных расстройств.
8. Психотерапия соматоформных расстройств.
9. Особенности лечения невротизации.
10. Подходы к фармакотерапии расстройств личности.
11. Принципы фармакотерапии расстройств личности.
11. Основные группы препаратов для лечения расстройств личности.

ГЛАВА 11. ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Биполярное аффективное расстройство (БАР) – это эндогенное хроническое рецидивирующее заболевание из группы психических расстройств аффективной сферы. БАР характеризуется повторными эпизодами, при которых настроение и уровень активности значительно нарушены. Это периоды мании или гипомании, депрессии и смешанного аффективного состояния, не обусловленные соматическим расстройством, употреблением психоактивных веществ, органическим заболеванием головного мозга. Симптоматика острого эпизода, как правило, полностью редуцируется в периоды ремиссий.

Общие принципы терапии БАР

1. Первая линия лечения мании включает терапию литием или вальпроатом или атипичным антипсихотиком, или комбинацию литий/вальпроат + атипичный антипсихотик.

2. Антидепрессанты не должны применяться в качестве монотерапии биполярной депрессии.

3. Если антидепрессанты были назначены для лечения депрессии при БАР (в сочетании с нормотимиками), они должны быть отменены не позже, чем через восемь недель после наступления ремиссии.

4. Ламотриджин, кветиапин, литий эффективны в профилактике депрессии.

5. Литий, вальпроат и все атипичные антипсихотики эффективны в профилактике мании.

6. Лечение мании: менять терапию следует, если выраженность симптомов не уменьшилась или уменьшилась менее чем на 20%, на фоне приема максимальных доз препаратов в течение двух недель. Если была комбинация – рекомендована замена одного из препаратов.

7. Препараты лития:

- Эффективны для купирования мании, а также для профилактики мании и депрессии.

- Более эффективны при «грандиозной» мании, чем при гневливой.

- Длительная терапия литием снижает риск суицидального поведения.

- Эффективность снижается у пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

- Тератогенны.

- Необходимо соблюдение диеты: исключение потребления больших количеств жидкости и соли, ограничение пищи, богатой литием (копченостей, некоторых видов твердых сыров, красного вина).

- Контроль концентрации лития в плазме – 1 раз в 6 месяцев, если нет признаков токсичности.

- Узкое терапевтическое окно – концентрация более 1,5 ммоль/л токсична.

- Можно комбинировать с другими психотропными препаратами.

- Резкое прекращение терапии приводит к возобновлению симптоматики.
- Наиболее частые побочные эффекты: тремор пальцев рук, головокружение, сонливость, ощущение усталости, мышечная слабость, жажда и полиурия. Реже, при длительной терапии – нарушение функции почек, прибавка веса, гипотиреоз, выпадение волос, сыпь.
- Назначается однократно, на ночь (для уменьшения токсического действия).

8. Типичные антипсихотики:

- Используют для экстренного купирования мании.
- Как правило, в инъекционной форме.
- Симптоматическое седативное действие (не действуют на предполагаемые механизмы).
- Галоперидол.
- Зуклопентиксола ацетат (клопиксолакуфаз), действует 2-3 дня, после чего переводение пациента на атипичный антипсихотик).

9. Антидепрессанты при БАР:

- Флуоксетин, пароксетин, циталопрам, флувоксамин, сертрилин, эсциталопрам, дулоксетин, венлафаксин.

Терапия БАР предполагает выполнение трех обязательных этапов: купирующая терапия, долечивающая (поддерживающая) терапия, профилактическая (противорецидивная) терапия.

Цель купирующей терапии – максимально быстрое купирование первого эпизода или рецидива (фазы) мании, депрессии или смешанного состояния, минимизация побочных эффектов купирующей терапии.

Тактика и этапы фармакотерапии маниакального и смешанных состояний

На начальном этапе терапии маниакальных состояний или гипомании показана монотерапия одним из нормотимических препаратов: при веселой (эйфорической) мании – солями лития или вальпроатами, при гневливой (или с чертами смешанного состояния) – вальпроатами или карбамазепином. В обоих случаях допустима также монотерапия антипсихотиками второго поколения.

При выборе нормотимика при терапии смешанного состояния вальпроаты предпочтительнее препаратов лития (вальпроаты не требуют регулярного мониторинга плазменной концентрации и обладают более благоприятным профилем побочных эффектов), другие антиконвульсанты (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат, габапентин) и блокаторы кальциевых каналов могут применяться для альтернативной терапии. При недостаточном эффекте терапии, оценку которого целесообразно проводить не ранее третьей-четвертой недели лечения, следует присоединить к схеме антипсихотик (антипсихотик второго поколения или галоперидол) или использовать другой нормотимик.

При тяжелой мании с сильным психомоторным возбуждением или при маниакально-бредовых состояниях (мании с психотическими чертами) терапию

сразу следует начинать с комбинации нормотимик+антипсихотик (антипсихотик второго поколения или галоперидол). При этом в первые дни предпочтительным является внутримышечный путь введения. При отсутствии эффекта следует присоединить бензодиазепины (инъекционные формы лоразепама, мидазолама, диазепама, феназапама) и/или применить седативные нейролептики (хлорпромазин, инъекционный «короткий» пролонгзуклопентиксола, хлорпротиксен). В случае недостаточной эффективности возможно присоединение второго нормотимика (предпочтительно литий и антиконвульсант) в сочетании с антипсихотиками первого или второго поколения. На стадии отсутствия эффекта в двух последовательно примененных курсах антипсихотиков назначается клозапин.

При тяжелых проявлениях агрессии, а также при их высоком риске, необходимо незамедлительно использовать терапевтическую тактику, включающую применение быстрой транквилизации, фиксации или изоляции.

Купирующая терапия при депрессивном состоянии

Терапевтическая тактика при депрессивных фазах существенно не различается, однако выбор препарата должен осуществляться с учетом преобладающей полярности аффекта в течение заболевания, тяжести состояния и клинического варианта депрессии, наличия/отсутствия смешанных черт, эффективности того или иного препарата при купировании предшествующих депрессий.

Препаратами первой линии в купирующей терапии биполярной депрессии легкой и умеренной тяжести являются нормотимики, кветиапин и луразидон. В связи с ограниченной эффективностью солей лития для купирующей терапии биполярной депрессии, более обосновано применение антиконвульсантов. С учетом последующего профилактического этапа терапии в случае преобладания в течении заболевания маниакальных фаз предпочтение следует отдавать вальпроатам, а депрессивных – ламотриджину. Доказательная база для карбамазепина хуже, его применение оправдано, только если пациент уже принимает данный препарат в качестве профилактической терапии. Если пациент уже получает нормотимик, рекомендуется попытка увеличения его дозы, присоединение кветиапина, добавление второго нормотимика или комбинации оланзапин+флуоксетин.

При неэффективности этих терапевтических мероприятий возможно использование комбинированной терапии нормотимиком и антидепрессантом. При выборе антидепрессанта предпочтение следует отдавать СИОЗС.

При тяжелой биполярной депрессии уже на первом этапе лечения рекомендуется комбинированная терапия нормотимиком в сочетании с антидепрессантом или комбинация оланзапин+флуоксетин. Монотерапия кветиапином также эффективна при тяжелой депрессии. При депрессии с психотическими чертами терапию следует начинать с комбинации нормотимика с антидепрессантом из группы СИОЗС и антипсихотика второго поколения или с комбинации нормотимика с оланзапином и флуоксетином. В отдельных клинических слу-

чаях возможно назначение антипсихотика первого поколения, однако, в связи с предрасположенностью больных с БАР, особенно в период депрессии, к развитию неврологических побочных эффектов предпочтение следует отдавать антипсихотикам второго поколения.

Согласно современной классификации Всемирной организации здравоохранения, основной клинической категорией при описании депрессии является депрессивный эпизод (ДЭ), который характеризуется как аффективное расстройство со снижением настроения, утратой интересов и удовольствия, снижением уровня энергии и активности, ассоциированным с повышенной утомляемостью. Наряду с основными признаками наблюдаются нарушение концентрации внимания, ухудшение самооценки и уверенности в себе, нарушение сна и аппетита, чувство вины и унижения, а также другие признаки.

План лечения депрессии и депрессивных расстройств должен учитывать анамнез пациента, включая эффективность и переносимость предшествующей терапии, а также злоупотребление психоактивными веществами. При выборе тактики лечения необходимо оценить особенности состояния пациента, например наличие тревоги и нарушений сна, тяжесть болезни и риск суицида.

Стандартом стартовой терапии депрессии является использование антидепрессантов. Выбранный препарат назначают в минимальной эффективной дозе; таким образом, для пациента подбор дозы проводится методом эскалации. Как правило, развитие терапевтического эффекта занимает от трех до восьми недель. Для пациентов с легкими формами ДЭ рекомендовано амбулаторное использование антидепрессантов, предпочтение отдается селективным ингибиторам обратного захвата серотонина. Рекомендация по использованию СИОЗС в качестве терапии первого выбора у пациентов с легким ДЭ основана прежде всего на том, что они переносятся значительно лучше трициклических антидепрессантов и, таким образом, ассоциированы с лучшей приверженностью лечению. Преимуществом использования СИОЗС в лечении депрессии является их эффективность при ДЭ различного генеза и степени тяжести, включая психотические депрессии. Одним из часто назначаемых представителей класса СИОЗС, который сочетает в себе оптимальный баланс эффективности и переносимости в связи с высокоселективным серотонинергическим действием и дополнительными фармакологическими эффектами, является флувоксамин.

Контрольные вопросы

1. Принципы терапии биполярного аффективного расстройства.
2. Тактика и этапы фармакотерапии маниакального и смешанных состояний.
3. Купирующая терапия при депрессивном состоянии.
4. Фармакотерапия депрессии и депрессивных расстройств.

ГЛАВА 12.

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ЭПИЛЕПСИИ

Органические, включая **симптоматические**, психические расстройства, — диагностическая рубрика, в которой заболевания сгруппированы на основании того, что у них общая этиология, заключающаяся в церебральных заболеваниях, мозговых травмах или других повреждениях, приводящих к церебральной дисфункции. Эта дисфункция может быть первичной, как при некоторых заболеваниях, травмах и инсультах, которые поражают мозг непосредственно или предпочтительно, или вторичной, как при системных заболеваниях и расстройствах, которые поражают мозг только как один из многих органов или систем организма. Несмотря на широту спектра психопатологических проявлений состояний, включенных в этот раздел, главные их черты составляют две основные группы. С одной стороны, есть синдромы, где наиболее характерными и постоянно присутствующими являются либо поражение когнитивных функций, таких как память, интеллект и способность к обучению (деменция), либо нарушения осознания, такие как расстройства сознания и внимания (делирий). С другой стороны, есть синдромы, где наиболее ярким проявлением служат расстройства восприятия (галлюцинации), содержания мыслей (бред), настроения и эмоций (депрессия, приподнятость, тревога) или общего склада личности и поведения. Когнитивные или сенсорные дисфункции при этом минимальны или трудно устанавливаемы.

К проявлениям **психоорганического синдрома** относятся истощаемость психических процессов, нарушения мышления, снижение или утрата критики, нарушение волевой активности, сужение и затруднения переключения активного внимания, перцептивные нарушения, а также эмоциональная неустойчивость. Согласно данным литературы проявления нейротоксичности варьируют от ототоксичности, висцеральной нейропатии и нейромышечной блокады (поражение периферической нервной системы) до нарушения сознания, неспецифической энцефалопатии, судорог и неконвульсивного эпилептического статуса (поражение центральной нервной системы).

Лекарственные средства для терапии нарушений ЦНС, развившихся в результате действия нейротоксикантов, представляются весьма многочисленным классом: антиоксиданты, антигипоксанты, ноотропы, антидепрессанты, нейрореплетики, нормотимики, нестероидные противовоспалительные препараты, гормоны, модуляторы цитокинов, витамины, блокаторы кальциевых каналов, модуляторы нейромедиаторных систем, актопротекторы, адаптогены.

Фармакотерапия нарушений астенических состояний должна включать в себя комплекс лекарственных средств. В частности, возможно применение антидепрессантов со стимулирующим компонентом — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, например флуоксетин (прозак). Положи-

тельные стороны антидепрессантов – высокая эффективность и длительный стойкий эффект. Ноотропные средства – фонтурацетам, препараты с накопительным действием – пирацетам, препарат гамма-аминомасляной кислоты (аминалон). Нейрометаболические лекарственные средства, в частности – мельдоний (милдронат), ацетоаминоянтарную кислоту (когитум).

В терапии вегетативных нарушений, как перманентных, так и пароксизмальных, рекомендовано использование следующих групп лекарственных препаратов: транквилизаторы (типичные и атипичные бензодиазепины), антидепрессанты и нейролептики. При наличии противопоказаний или в качестве дополнительной терапии могут быть использованы антиконвульсанты, малые нейролептики и другие препараты с вегетотропной активностью.

Другие препараты с потенциальным вегетотропным действием (анаприлин, вегетрокс, беллоид, белласпон) и сосудисто-метаболические (циннаризин, винпо-цетин, пентоксифиллин, пирацетам, церебролизин) препараты, ранее широко используемые для коррекции вегетативных нарушений, в настоящее время практически не используются в силу их низкой эффективности либо используются в качестве дополнительных средств для коррекции побочных эффектов базисных средств. Допустимо использовать отдельные препараты (бетагистин, сульбутиамин и др.) как дополнительные симптоматические средства для коррекции наиболее значимых для пациента симптомов.

Эффективность проводимой терапии **сосудистых заболеваний** нервной системы всецело зависит от стадии процесса, на которой обратился пациент за помощью, и от выбора врачом тактики лечения. Если проявления церебральной ишемии затрагивают когнитивную сферу, то своевременная диагностика и лечение этих изменений позволяет часто избежать или отсрочить формирование выраженного когнитивного дефекта. К сожалению, активное медикаментозное вмешательство для большинства пациентов начинается лишь на стадиях деменции (степени когнитивных нарушений с выраженной социальной дезадаптацией). Наиболее перспективным и эффективным было бы лечение при умеренных изменениях в когнитивной сфере, на «додементных» стадиях.

Предупредить или отсрочить развитие синдрома деменции при сосудистых заболеваниях головного мозга можно лишь при своевременной диагностике начальных проявлений когнитивных расстройств и назначении патогенетической терапии. Предпочтение необходимо отдавать препаратам с нейропротективным и нейромедиаторным действием с благоприятным профилем безопасности.

Выделим несколько моментов, связанных с лечением сосудистых когнитивных расстройств:

Во-первых, широко применяемые сегодня препараты нейромедиаторного действия при деменциях, в основном, ингибиторы антихолинэстеразы (галантамин, ривастигмин) не показали достоверных положительных результатов при когнитивных расстройствах, результаты проведенных клинических иссле-

дований были противоречивыми. Возможно, это связано с недостаточно выраженным дефицитом ацетилхолина на данной стадии сосудистых когнитивных изменений.

Во-вторых, предпочтение необходимо отдавать препаратам с множественными фармакологическими эффектами, преимущественно с нейропротективным, ноотропным и вазоактивным действием. Это позволит избежать полипрагмазии у пожилых пациентов и достичь клинического эффекта, используя минимальное количество препаратов.

И, наконец, среднесуточные дозы лекарственных препаратов и продолжительность терапии при сосудистых когнитивных нарушениях должны быть несколько выше от рекомендуемых производителем. Иногда необходимо подбирать дозу препарата индивидуально, учитывая переносимость и сопутствующие заболевания пациента.

Благоприятное влияние на нейрометаболические процессы оказывают ГАМКергические препараты (пирацетам, аминокислота и др.), нейропептиды (церебролизин, актовегин, кортексин), предшественники нейротрансмиттеров (холина альфосцерат, цитиколин). Патогенетически оправданным и целесообразным является сочетанное проведение вазоактивной и метаболической терапии.

Комбинация пирацетама и циннаризина является рациональной, так как дополняет терапевтические эффекты каждого из препаратов и нивелирует их побочные эффекты. Так, известно, что время достижения максимальной концентрации у циннаризина вдвое меньше, чем у пирацетама. То есть вазоактивный эффект при использовании препарата омарон развивается раньше, что способствует лучшей доставляемости пирацетама в пораженные отделы головного мозга. Кроме того, как известно, пирацетам обладает некоторым психоактивирующим эффектом, который не всегда желателен, в то же время циннаризин, напротив, оказывает анксиолитический эффект. Соединение седативного и психоактивирующего лекарственного средства в одном препарате позволяет нивелировать возможные побочные эффекты.

Этиотропная и патогенетическая терапия когнитивных нарушений при сосудистых заболеваниях головного мозга должна быть в первую очередь направлена на лежащие в основе цереброваскулярной недостаточности патологические процессы, такие как артериальная гипертензия, атеросклероз, заболевания сердца.

Появление у пациента с тяжелыми когнитивными нарушениями нейропсихиатрических симптомов, таких как бред, галлюцинации, агрессивное поведение и др., может потребовать проведения дополнительной симптоматической терапии. Симптоматическую терапию следует начинать лишь в том случае, если нейропсихиатрические нарушения не регрессируют на фоне патогенетической терапии. С симптоматической целью назначают нейролептики. Поскольку данные препараты, в целом, оказывают неблагоприятное действие

на когнитивные функции, следует стремиться использовать минимальные дозы.

При наличии экстрапирамидных симптомов или при подозрении на деменцию с тельцами Леви допустимо применение только атипичных нейролептиков, таких как клозапин, оланзапин или кветиапин. Крайне нежелательно назначение пожилым лицам с деменцией бензодиазепинов. Другим частым осложнением деменции является острое состояние спутанности сознания с резким ухудшением всех имеющихся психических и неврологических расстройств. Такое состояние может напоминать делирий и нередко так и обозначается этим термином в психogerиатрической практике.

Наряду с медикаментозными методами могут существенно уменьшить риск прогрессирования сосудистых когнитивных расстройств, немедикаментозные методы профилактики. К ним относятся диета, обогащенная натуральными антиоксидантами, модификация образа жизни, тренировка памяти и внимания и рациональные физические упражнения. Так, согласно ряду популяционных исследований приверженность так называемой «Средиземноморской диете» уменьшает у пожилых лиц риск развития как сосудистой, так и нейродегенеративной деменции. Данный вид диеты предусматривает ежедневное употребление изделий из твердых сортов пшеницы, овощей и фруктов, включение в рацион не реже одного раза в неделю рыбы или морепродуктов, регулярное употребление цитрусовых и оливкового масла.

Программы когнитивного тренинга включают повышение мотивации пациента к запоминанию и воспроизведению, обучение эффективным стратегиям запоминания, развитие способности длительно поддерживать надлежащий уровень внимания, активное включение эмоциональной поддержки (как известно, эмоционально окрашенная информация запоминается лучше) и воображения. Большое значение в ведении пациентов имеют рекомендации по оптимизации образа жизни. Отказ от курения или, по меньшей мере, ограничение курения способствует уменьшению риска повторных острых нарушений мозгового кровообращения и уменьшению риска прогрессирования сосудистых когнитивных нарушений. Аналогичное профилактическое воздействие имеет отказ от злоупотребления алкоголем, другими психоактивными веществами.

Таким образом, терапевтические стратегии, применяемые для лечения, являются мультимодальными и основаны на принципах индивидуальности и комплексности. В соответствии со стандартами первичной медикосанитарной и специализированной медицинской помощи и клиническими рекомендациями помощь оказывается врачами – психиатрами с привлечением врачей смежных специальностей и медицинских психологов. Важно стремиться к сохранению трудовой деятельности больных или приобщению к ней, если был перерыв в связи с болезнью. Трудоустройство зависит от стадии заболевания, профессии и возраста больного.

Психофармакотерапия психопатологических нарушений и коррекция когнитивных расстройств при **болезни Альцгеймера** дает возможность корректировать поведение больных, проводить диагностические, реабилитационные мероприятия, особенно уход за больными. Лечение должно проводиться с осторожностью в соответствии со стандартами лечения у пожилых людей, при наличии выраженных психопатологических расстройств. При лечении следует избегать назначения психотропных препаратов с отчетливыми холинолитическими свойствами (например, трициклические антидепрессанты).

Для купирования возбуждения, расстройств сознания (чаще в виде спутанности либо делирия) рекомендуется использовать галоперидол в небольших дозах, дозы препарата снижают по мере улучшения. Показан также рисперидон.

При инсомнии и тревожности применяют небольшие дозы бензодиазепинов, в том числе гипнотических средств, однако их следует назначать с осторожностью и кратковременным курсом.

Основное место отводится развитию сохранившихся психических способностей больных, т.е. когнитивному тренингу, который основан на тренировке механического запоминания и состоит в многократном повторении информации, которая содержит самые основные сведения, необходимые больному для адекватного взаимодействия с окружающей действительностью. По этой причине такая коррекция показана лицам, с относительно мало выраженным распадом когнитивных функций. Когнитивная поддержка может быть эффективной при соблюдении следующих условий:

а) обучение должно сопровождаться многократным повторением (воспроизведением); б) при проведении когнитивного тренинга необходимо опираться на сохраненные когнитивные функции; в) при тренировке привычных навыков следует использовать «подсказки» (надписи, рисунки, таймер и любые другие способы напоминания), сочетая этот прием с повторяющимся воспроизведением (при внешней помощи) в повседневной деятельности.

Самым важным моментом в адаптации к окружающей среде таких больных являются уход и внимание со стороны родственников и близких. Для этого семья должна выполнять ряд правил:

1. Обстановка, которая окружает больного, должна быть как можно более привычной: мебель та же, что и 10-20 лет назад, все вещи должны стоять на тех же местах, запрещается вносить в обстановку любые перемены, новшества и усовершенствования. Такой же привычной и простой должны быть одежда и обувь пациента, предметы обихода и другие вещи, которыми пациент пользуется.

2. Распорядок дня должен быть как можно более привычным и рутинным — подъем, еда, занятость, сон в одно и то же время. Необходимо поощрять любые правильные формы поведения и сохраненные навыки пациента, пытаться занять его любой деятельностью, с которой он еще в состоянии справиться, пусть даже она и не имеет практической пользы.

3. Необходимо обеспечить освещение в ночное время и систему ориентиров, облегчающих пациенту поиск нужных ему помещений и предметов; повесить на стене на уровне лица нужные указатели, надписи, символы.

4. Источником частых конфликтов является соблюдение навыков опрятности; именно их соблюдение часто оказывает решающее влияние на согласие родственников продолжать уход за пациентом в домашних условиях. Необходимо ограничить питье, водить пациента в туалет часто и регулярно (например, каждые 2 часа), всячески поощрять любые успехи пациента в сохранении этих навыков.

Как видим, основная тяжесть падает на личную заботу о больном, на правильное содержание и уход. Окружающие должны считаться со структурой личности больного, с его жизненными привычками и проблемами, поэтому самая важная и часто единственная врачебная помощь — это советы и поддержка родственников.

Психические нарушения при **травмах мозга** отличаются полиморфизмом и зависят от характера самой травмы и стадии травматической болезни.

Психофармакотерапия осуществляется с учетом следующих особенностей действия препаратов и реакций больных, перенесших черепно-мозговую травму:

1) используемые препараты могут преимущественно влиять на те или иные мозговые структуры (стволовые, подкорковые или корковые; правое или левое полушарие мозга);

2) при последствиях травм часто оказываются достаточными малые дозы седативных препаратов; у них чаще и быстрее проявляются побочные эффекты (особенно экстрапирамидные и холинолитические);

3) психофармакологические препараты могут давать в отношении основного травматического процесса как благоприятные, так и неблагоприятные эффекты.

Лечение зависит от стадии заболевания, тяжести, выраженности психических нарушений, вегетативных и неврологических расстройств. Лечение начального и острого периода травмы черепа заключается в проведении комплексной терапии, направленной на сохранение жизни больного, на предупреждение и устранение психических и неврологических нарушений. Терапевтические мероприятия включают в себя дегидратацию, ликвидацию сердечных и дыхательных нарушений, вегетативных дисфункций, а также психических расстройств. В отдаленном периоде черепно-мозговой травмы терапевтическое воздействие должно быть направлено на коррекцию психоорганических расстройств, локальных неврологических нарушений, судорожных пароксизмов, психопатоподобных состояний, аффективных нарушений.

Характер психофармакологического лечения определяется основными психопатологическими синдромами. При дефицитарных нарушениях (транзиторное слабоумие, интеллектуально-мнестическое снижение, аспонтанность,

корсаковский, дисмнестический и другие синдромы) лечение проводится непрерывно чередующимися курсами. Используют ноотропные, метаболические и цереброваскулярные препараты, дополняя их в случае необходимости психостимуляторами или нейропротекторами.

Ноотропы повышают эффективность психической деятельности больных, воздействуя на интегративные функции головного мозга. Учитывая наличие у этих препаратов стимулирующего компонента действия, их следует назначать в утренние и дневные часы. Ноотропное (воздействие на идеаторные процессы, критику и самоконтроль), мнемотропное, антиастеническое и активирующее (повышение уровня бодрствования, сознания) действие наиболее выражено у ноотропила, несколько слабее у энцефабола и аминалона. Антипаркинсоническое, антидискинетическое, антиэпилептическое, легкое транквилизирующее свойства — у пантогама, антидепрессивное и стимулирующее — у энцефабола, вазовегетативное — у аминалона и ацефена. Единственным побочным эффектом ноотропов является гиперстимуляция, которая может приводить к обострению продуктивной симптоматики.

Из препаратов метаболического действия наиболее неспецифичный эффект оказывают витамины группы В. Церебролизин, актовегин и кортексин влияют на белковый обмен. Наком и леводопа дают эффект при подкорковых нарушениях, повышают уровень дофамина в крови. Когитум, глутаминовая и аспарагиновая кислоты способствуют улучшению корковых функций, так как стимулируют обмен отдельных тропных к мозговой ткани аминокислот. Применяется также ряд препаратов, оказывающих влияние на мозговое кровообращение, — кавинтон, сермион, циннаризин, танакан.

Психостимуляторы повышают двигательную и интеллектуальную активность, увеличивают скорость психических актов. Они применяются при аспонтанности и адинамии, апатоабулических и ступорозных состояниях, ускоряют мышление, устраняют чувство усталости и сонливости. Сиднокарб наиболее эффективен у больных с адинамией, снижением инициативы, отсутствием бодрости и работоспособности при неврозоподобных расстройствах. Сиднофен показан при астенодепрессивной симптоматике. Побочные эффекты у сиднокарба, являющегося более сильным препаратом, выражены заметнее, чем у сиднофена; среди них следует отметить периферическое адреномиметическое воздействие, эйфорию, бессонницу, раздражительность, нарушения аппетита, формирование зависимости. В некоторых случаях провоцируется обострение продуктивной психопатологической симптоматики.

Нейропротекторы благотворно влияют на течение психических процессов, облегчают концентрацию внимания и, обладая тропностью к определенным функциям разных полушарий, активизируют психомоторную или психосенсорную сферы. К этой группе относится амиридин, который предпочтительнее применять в случаях преобладания дисфункции левого полушария (особенно при аспонтанности, речевых и идеаторных выпадениях). Бемитил чаще ис-

пользуют при нарушениях функции правого полушария (особенно при нарушении пространственно-временного гнозиса). Но возможны побочные эффекты: холиномиметический, повышение судорожной готовности и мышечного тонуса, появление раздражительности (при приеме амиридина); возбудимость, нарастание эйфории и появление конфабуляций (при приеме бемитила).

При продуктивных психопатологических нарушениях психофармакологические средства применяют с учетом характера синдрома. Основным методом лечения при различных видах возбуждения (хаотическое, сумеречное, делириозное, маниакальное, психопатоподобное, тревожное и т. д.) являются нейролептики с преимущественно седативным действием. Если в структуре возбуждения преобладают агрессивность и импульсивность, а тревога и подавленность практически отсутствуют, то в этих случаях более целесообразно применение аминазина. При тревожном, боязливым возбуждении назначают тизерцин и хлорпротиксен, ослабленным больным с упорной бессонницей — пропазин и малые дозы лепонекса. Высокие дозы последнего могут быть с успехом применены при всех видах возбуждения, связанного с черепно-мозговой травмой. Среди основных побочных эффектов препаратов этой группы следует отметить: а) гипотензивный с ортостатическими явлениями, наиболее выраженный у аминазина и тизерцина; б) умеренный экстрапирамидный или дофаминолитический, наиболее частый при применении аминазина и практически отсутствующий у хлорпротиксена и лепонекса. Для купирования возбуждения можно использовать также транквилизаторы, барбитураты, седативные антидепрессанты.

Существенным дополнением к фармакотерапии является *фитотерапия* — лечение препаратами, получаемыми из растительного сырья. При эмоциональной лабильности с периодами раздражительности, слезливости, тревожности, при астении с явлениями гиперестезии используются седативные свойства валерианы, пустырника, пиона, пассифлоры, Melissa. При апатии, легком снижении инициативы, астенодепрессивных расстройствах полезны препараты из женьшеня, аралии, заманихи, элеутерококка, лимонника, левзеи, золотого корня. Утомляемость, слабость, легкие расстройства внимания и памяти могут уменьшиться под влиянием холиномиметических эффектов чилибухи (рвотного ореха) и черной осоки (мордовника).

Эпилепсия — это устойчивая предрасположенность мозга к возникновению припадков, состояние, которое влечет за собой нейробиологические, когнитивные, психологические и социальные последствия.

Весь арсенал медикаментозной терапии, направленной на купирование и лечение пароксизмов, условно делят на следующие группы: 1) противосудорожные; 2) дегидратационные; 3) рассасывающие; 4) сосудорасширяющие; 5) десенсибилизирующие; 6) корректоры психических расстройств. Эти препараты позволяют проводить патогенетическое и симптоматическое лечение пароксизмальных состояний с учетом патофизиологических механизмов их возникновения.

Предпринята попытка объединить лекарственные средства, используемые при патологии ЦНС, с помощью термина «нейропротекторы» или «церебропротекторы». При этом фармакологи ограничивают нейропротекторное действие конкретными особенностями биологической активности данного препарата:

- ноотропное (ноотропоподобное) действие, заключающееся в способности повышать устойчивость центральной нервной системы к действию различных повреждающих факторов при сохранении или повышении высших функций мозга;
- способность сохранять (оптимизировать) метаболическую активность нервных клеток при воздействии повреждающих факторов;
- восстанавливать нарушенный метаболизм и энергетический дефицит в нервных клетках;
- оказывать антиоксидантный (антисвободнорадикальный) эффект;
- прямо активировать нейротрофические процессы за счет стимуляции спраунтинга и выработки нейротрофических факторов;
- препятствовать развитию нейрональной дегенерации вследствие различных патологических процессов.

Поскольку у пациентов с эпилепсией часто наблюдается когнитивная дисфункция при приеме противоэпилептических препаратов, очень важно при выборе препарата найти баланс между максимальным терапевтическим эффектом в отношении контроля приступов и риском развития нежелательных явлений со стороны ЦНС. Практически все противоэпилептические препараты могут оказывать влияние на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение больных; однако это влияние может быть как позитивным, так и негативным. Подавляя эпилептиформную активность, противоэпилептические препараты воздействуют на области мозга, вовлеченные в процессы памяти, обучения и регуляции эмоциональных реакций. Влияние на ионные каналы, нейромедиаторы, вторичные переносчики и другие вещества может привести к нарушению нормальных функций головного мозга, что представляет собой побочные эффекты терапии. К наиболее часто вызывающим когнитивные нарушения за счет вероятного негативного влияния на память и поведение препаратам относятся противоэпилептические препараты, действующие через ГАМКэргическую систему и усиливающие ГАМКэргическое торможение (барбитураты, бензодиазепины, тиагабин).

Установлена взаимосвязь между приемом противоэпилептических препаратов и риском возникновения врожденных пороков развития у детей, подтверждены данные мировой литературы о тератогенности вальпроата и предостережения об использовании топирамата.

Ламотриджин целесообразно назначать детям и пациентам подросткового возраста с сопутствующим нарушением внимания, памяти, с нарушением развития экспрессивной речи, так как препарат улучшает когнитивные возможно-

сти. Ламотриджин можно рекомендовать также для пациентов с коморбидными эмоциональными нарушениями, агрессивностью и изменением поведения, так как препарат стабилизирует настроение.

Одним из наиболее значительных прорывов в лечении эпилепсии стала разработка новых противосудорожных препаратов. Эти препараты имеют меньше побочных эффектов и более эффективны в борьбе с судорогами, чем более старые лекарства. За последние пять лет на рынке были представлены пять новых препаратов (бриварацетам, каннабидиол, ценобамаг, эверолимус и фенфлурамин).

Таким образом, благодаря постоянным междисциплинарным исследованиям клинические результаты лечения людей с эпилепсией, вероятно, улучшатся благодаря достижениям в области информационных технологий, разработке новых методов лечения, выявлению биомаркеров для разработки лекарств, а также рутинному клиническому лечению и, в конечном счете, внедрению по-настоящему инновационных методов лечения, изменяющих течение болезни.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение понятию «Органические психические расстройства».
2. Психотерапия психоорганического синдрома.
3. Психотерапия сосудистых заболеваний нервной системы.
4. Психотерапия при болезни Альцгеймера.
5. Когнитивная поддержка пациентов с болезнью Альцгеймера.
6. Психотерапия при травмах головного мозга.
7. Психотерапия эпилепсии.

ГЛАВА 13. ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ ШИЗОФРЕНИИ

Шизофрения – психическое расстройство, характеризующееся позитивной и негативной симптоматикой, когнитивными нарушениями, расстройствами настроения. Позитивной симптоматикой чаще всего выступают такие клинические проявления болезни как бред, галлюцинации, дезорганизация мышления, деперсонализация личности, негативной – аффект заторможенности, апатия, алогия, малоконтактность.

Пациенты с шизофренией часто не соблюдают рекомендации психиатров по приему лекарственного препарата, самостоятельно уменьшают дозу, поэтому достаточно острой является проблема комплаентности. Родственники таких пациентов не могут обеспечить контроль за соблюдением рекомендаций врача в связи с невозможностью постоянного нахождения с больными во время, установленное для приема лекарственного препарата. Несоблюдение рекомендованной схемы приема антипсихотика резко снижает эффективность психиатрического вмешательства: у пациентов происходит обострение болезни, формируются хронические симптомы, усиливаются явления лекарственной резистентности.

В отечественном варианте клинических рекомендаций обозначены следующие цели терапии шизофрении на разных этапах:

1) купирующая терапия – редукция тяжести психоза, коррекция поведения и сопутствующих симптомов (возбуждения, агрессии, суицидальных тенденций, аффективных нарушений);

2) стабилизирующая терапия – достижение ремиссии с полной или значительной редукцией продуктивной симптоматики, уменьшение негативной симптоматики и когнитивных нарушений, восстановление, по возможности, прежнего уровня социальной адаптации, создание оптимального лекарственного режима;

3) противорецидивная терапия – поддержание стабильной ремиссии, предотвращение новых приступов.

Шизофрения – это хроническое заболевание, которое сопровождается медикаментозной терапией в течение всей жизни пациента. Поэтому существует несколько рекомендаций по выбору того или иного антипсихотического препарата при конкретной ситуации.

Спорным остается вопрос при выборе антипсихотических препаратов: первого или второго поколения, и какие именно. Индивидуальный подход к лечению должен учитывать текущие симптомы, сопутствующие заболевания, прошлую терапевтическую реакцию и побочные эффекты, выбор и ожидания пациента.

Несмотря на внедрение новых нейролептиков для лечения шизофрении, типичные антипсихотики по-прежнему сохраняют свою роль, открывая новые

свойства уже известных препаратов. Мировая тенденция психофармакотерапии, при одновременном поиске новых лекарственных форм, заключается и в выпуске пролонгированных форм из уже имеющихся лекарственных форм, в том числе типичных нейролептиков. Так, к уже известным препаратам пролонгированного ряда, таким как галоперидол-деканоат, клопиксол-депо, добавляются пролонгированные формы перфеназина. Для России, в условиях санкционного давления, остается актуальным и широким применение типичных антипсихотиков.

Так, галоперидол наравне с атипичными нейролептиками показывает высокую эффективность в купировании позитивной симптоматики и при этом оказывает влияние и на негативные симптомы. Противовоспалительные свойства хлорпромазина открывают новые горизонты для применения препарата при лечении шизофрении. Перфеназин и трифлуоперазин являются препаратами выбора для замены оланзапина в купировании бредовых расстройств, являясь более дешевой, но не менее эффективной заменой. По данным литературы, левомепромазин применяется для купирования психомоторного возбуждения, тем самым обрывая психоз, с дальнейшей отменой препарата, что соотносится с опытом применения в настоящее время. Клозапин устойчиво занимает место препарата выбора для лечения резистентных форм шизофрении. Все эти препараты по своей эффективности не уступают атипичным нейролептикам.

Антипсихотики второго поколения характеризуются меньшей степенью связывания с дофаминовыми рецепторами и более избирательным влиянием на них, способны подобно препаратам первого поколения смягчать позитивные симптомы шизофрении, но при этом оказывать более выраженное воздействие на ее негативные симптомы. Лечение антипсихотиками второго поколения ассоциировано с меньшим риском экстрапирамидных симптомов и поздней дискинезии, и в целом эти лекарственные препараты переносятся лучше типичных антипсихотиков, но при этом они чаще вызывают увеличение массы тела и другие нарушения обменных процессов (за исключением повышения уровня пролактина, в большей степени связанного с антипсихотиками первого поколения, а из новых средств — главным образом с рisperидоном).

Если у пациента наблюдается первый эпизод шизофрении, то не следует прибегать к максимальным дозировкам нейролептиков. Ученые доказали, что при повышении дозировки увеличения эффективности не наблюдается. Поэтому следует начать с минимальных дозировок. В случае не наступления должного улучшения, необходимо плавно повысить дозировку препарата. При достижении максимальной терапевтической дозы и отсутствия положительных сдвигов в состоянии пациента следует сменить препарат. Среди антипсихотиков можно применить как типичные, атипичные, так и нового поколения. Наиболее эффективными в данном случае являются: галоперидол, оланзапин, амисульпид, рisperидон, арипипразол, карипразин. Эти препараты имеют обширную доказательную базу и чаще всего выступают среди препаратов первого выбора у психиатров.

Пациентам с первым в жизни психозом после его купирования рекомендован непрерывный прием антипсихотика на протяжении как минимум одного года. В случае наличия в анамнезе нескольких психотических эпизодов требуется проведение поддерживающего лечения на протяжении двух–пять лет, а во всех случаях хронического рецидивирующего течения шизофрении рекомендуется непрерывная антипсихотическая фармакотерапия.

Если у пациента наблюдается повторный эпизод шизофрении (рецидив), то необходимо выяснить, какие препараты применял пациент и в каких дозировках. Также следует уточнить о наличии сопутствующих патологий и приеме препаратов при данных заболеваниях. Только после подробного анализа врач принимает решение о том, какую схему лечения лучше всего применить. В данной ситуации наиболее эффективно применение нейролептиков с высокой силой антипсихотического действия: галоперидол, оланзапин, рисперидон, карипразин. Также в этом случае имеет место замены одного препарата на другой или исключения одного препарата из схемы лечения, если есть подтвержденные данные о неэффективности или же, о наличии серьезных побочных эффектов.

Применение антипсихотиков трех поколений на данный момент является актуальным как в монотерапии, так и в комплексной терапии лечения шизофрении и других психических патологий.

Не все пациенты реагируют на монотерапию антипсихотиками, именно в этом случае рекомендовано добавление второго антипсихотика, одновременно к первому. Однако, есть и другие причины для полипрагмазии, такие как частичная симптоматическая ремиссия (сохранение аффективных, когнитивных или негативных симптомов, особенно при терапии антипсихотиками первой генерации), наличие выраженных и неприятных побочных эффектов в сочетании с хорошим ответом (метаболические или экстрапирамидные симптомы) и ряд других.

Важное условие успешности антипсихотической терапии — достижение баланса между эффективностью и переносимостью. Если на этапе купирования психоза возможно смещение акцента в сторону эффективности, то при длительном лечении больных, страдающих шизофренией, высокий уровень переносимости и безопасности антипсихотика становится одним из ключевых условий достижения длительной качественной ремиссии.

Благоприятное влияние нейролептических средств на этапе психотического эпизода ослабляется рядом факторов:

- во-первых, подобные пациенты особенно восприимчивы к побочным эффектам нейролептиков: набор массы тела;
- во-вторых, приверженность к медикаментозной терапии нестабильна, соблюдение предписанного режима лечения в течение 6-12 месяцев составляет 33-50%;

в-третьих, у значительного количества пациентов (до 20%) с первым эпизодом психоза наблюдаются устойчивые психотические симптомы, а 50% и более сообщают о выраженной депрессии и/или тревожности, обусловленных травматическим переживанием психотического опыта.

Не вполне понятно и влияние эффекта лечения антипсихотиками на социальное функционирование и качество жизни пациентов с шизофренией. Опубликованные в свое время данные о благоприятном влиянии терапии нейролептиками на занятость и уменьшение инвалидизации не были однозначно и категорично подтверждены другими исследованиями.

Дальнейшие перспективы улучшения результатов терапии пациентов, страдающих шизофренией, связаны с разработкой новых антипсихотиков, которые будут оказывать влияние на весь спектр психопатологической симптоматики и отличаться улучшенным балансом эффективности и безопасности, а также разработкой новых программ психосоциальной реабилитации, направленных на формирование навыков независимого проживания и самообслуживания.

Вместе с нейролептиками при лечении шизофрении могут применяться и другие лекарственные средства, такие как антидепрессанты, стабилизаторы настроения или бензодиазепины. Бензодиазепины назначаются при лечении возбуждения и нарушений сна, антидепрессанты могут быть полезны при постпсихотической депрессии, но их следует избегать, если у пациента ярко выражены психотические симптомы. Профилактическое применение антихолинэргических препаратов не рекомендуется. Целесообразно их применение при развитии экстрапирамидных побочных эффектов, если возникает необходимость, то следует принимать в минимально возможных дозах и как можно короче.

Психосоциальные вмешательства

Важно отметить, что фармакотерапия не всегда способна предотвратить рецидивы или обеспечить полное восстановление после острого состояния. В связи с этим растет актуальность психосоциальных вмешательств, которые могут способствовать успешному выздоровлению после первого эпизода психоза и снижению риска долгосрочных осложнений. Однако данное направление все еще находится на зачаточном этапе. Рекомендации по лечению первого эпизода психоза основаны на практическом опыте и результатах неконтролируемых исследований, изучающих стандартизированные психосоциальные программы. Для создания более точных и эффективных рекомендаций требуется провести детальный анализ существующих работ.

Имеющиеся научные данные показывают, что психосоциальная реабилитация играет значительную роль в профилактике ухудшения состояния пациентов и способствует снижению частоты госпитализаций или даже полному клиническому, социальному и личностному восстановлению. Выделяют нижеследующие формы психосоциальной реабилитации, наиболее актуальные на сегодняшний день.

1. Когнитивно-поведенческая терапия. Бихевиоральный подход основан на предположении, что поведение человека можно изменить, применяя методы поощрения и закрепления желаемых форм поведения, а также устраняя подкрепление нежелательных проявлений. Когнитивно-поведенческие методы представляют собой лечебно-профилактические инструменты психотерапии, использующие когнитивные механизмы саморегуляции.

2. Психообразовательные программы направлены на поэтапное предоставление информации пациенту и его близким о текущем психическом состоянии и обучение эффективным стратегиям для успешной борьбы с симптомами заболевания. Они включают как информирование о природе заболевания и его симптомах, так и углубление знаний о процессе лечения, в т. ч. о медикаментозной и психотерапии. Эти программы ориентированы на развитие навыков самоуправления, позволяющих справляться со стрессом и эмоциональными трудностями, а также на улучшение социальных навыков для восстановления и поддержания межличностных отношений.

3. Развитие мотивации и приверженности к лечению (комплаенс-терапия). Исследование терапевтического альянса предполагает установление взаимоотношений между пациентом, его семьей и врачом, основанных на сотрудничестве и общих целях. Важными аспектами являются определение мотивации пациента и его ожиданий от лечения, предоставление ему доступной информации о заболевании, его причинах, симптомах, прогнозе и методах лечения. Обсуждение с пациентом и его родственниками их мнений о возможных вариантах лечения и их эффективности, а также режима приема лекарственных препаратов и динамики состояния на фоне терапии способствует формированию позитивного отношения к процессу лечения и повышению комплаенса.

К факторам, негативно влияющим на приверженность к терапии, относятся выраженная психотическая симптоматика, когнитивные нарушения, негативный опыт медикаментозного лечения, побочное действие препаратов, низкий уровень интеллекта, отсутствие поддержки, стигматизация и особенности лечебной обстановки. В связи с этим необходимо предпринять активные шаги для устранения факторов, препятствующих лечению. Важно учитывать индивидуальные трудности пациентов, связанные с принятием и соблюдением назначений врача.

Установление доверительных отношений, а также предоставление информации о важности медикаментозной коррекции состояния и побочных эффектах препаратов может существенно повысить комплаенс.

4. Тренинги навыков социальных взаимодействий играют важную роль в повышении стрессоустойчивости людей с недавно возникшими психическими расстройствами, которые испытывают психологические трудности. Эти тренинги помогают развивать инструментальные навыки и формировать эффективные модели межличностных взаимодействий. Спектр мероприятий, проводимых в рамках таких тренингов, охватывает восстановление навыков

самостоятельного существования и освоение сложных социальных навыков, необходимых для успешной интеграции в общество.

5. Семейная терапия. В процессе работы с пациентом и его родственниками происходит формирование мотивации семьи к освоению стратегий эффективного взаимодействия с пациентом в контексте соблюдения лечебных рекомендаций и потребности в долгосрочной фармакотерапии. Это обеспечивает больного стабильной поддержкой и различными уровнями контроля, необходимыми в данной ситуации, что приводит к снижению эмоциональной напряженности и чрезмерной опеки в вопросах лечения и улучшает комплаентность.

Интеграция программ психосоциальной терапии и реабилитации в общую систему медицинской помощи пациентам с впервые проявившимися психотическими признаками позволяет своевременно выявлять рецидивы заболевания и минимизировать риски, связанные с применением психофармакологических препаратов.

Тем не менее, стандартные подходы к лечению могут оказаться неэффективными у некоторых пациентов, в особенности у тех, кто испытывает сложности с социальной интеграцией или имеет сопутствующие психические нарушения. В таких случаях применение инновационных подходов, таких как виртуальная реальность или телемедицина, может значительно улучшить результаты лечения и повысить качество жизни пациентов.

Выздоровление после перенесенного психотического эпизода представляет собой сложный процесс, который зависит от множества факторов. Пациенты должны пройти эффективное лечение и реабилитацию, чтобы у них снизилась выраженность симптомов и восстановилась способность к самостоятельному функционированию.

Концепцию эффективности функционального и личностного выздоровления можно оценить на основе следующих критериев:

- незначительное количество симптомов, не нарушающих повседневную жизнь;
- возможность работать или учиться хотя бы половину времени;
- теплые отношения в семье; самостоятельное проживание, управление финансами и соблюдение личной гигиены;
- наличие социальных контактов с друзьями или знакомыми, участвующими в общественной жизни не реже двух раз в месяц.

Только при соблюдении всех этих условий можно говорить о полном выздоровлении пациента.

Родственники больных шизофренией, испытывая давление бременем семьи, являются уязвимой категорией, нуждающейся в психологическом консультировании и помощи, что особенно существенно для пожилых членов семьи больного.

Важнейшей составляющей для профилактики нарастания бремени семьи является осуществление адекватной, постоянной и непрерывной помощи

больным шизофренией с целью предотвращения обострений и повторных госпитализаций.

Осуществление семейных интервенций важно проводить дифференцированно, с учетом не только степени вовлеченности родственников в процесс лечения, но и их психологических установок относительно лечения.

Контрольные вопросы

1. Цели психофармакотерапии шизофрении.
2. Преимущества и недостатки нейролептиков первого поколения.
3. Преимущества и недостатки нейролептиков второго поколения.
4. Терапия пациентов с первым психотическим эпизодом шизофрении.
5. Терапия пациентов с вторым психотическим эпизодом шизофрении.
6. Психосоциальные вмешательства при шизофрении.
7. Критерии эффективности концепции функционального и личностного выздоровления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цель настоящего пособия заключалась в формировании специфических знаний и клинического мышления у студентов, обучающихся специальностям «Клиническая психология», «Лечебное дело» и «Педиатрия». Одновременно учебное пособие может быть использовано в рамках последиplomного образования у ординаторов специальности «Психиатрия».

Дисциплина «Психофармакология» затрагивает разные области знаний, в большей мере это касается нейробиологических и клинико-терапевтических направлений. Поэтому важным считаем приобретение студентами умений и навыков клинически мыслить, оперируя фундаментальными знаниями нейрофизиологических, нейрогуморальных и нейромедиаторных механизмов регуляции психической деятельности в норме и при патологии. Ключевым является понимание студентами патогенетического и фармакологического действия психотропных средств, их алгоритмы применения при той или иной психической патологии.

В учебном пособии отражены исторические этапы формирования психофармакологии, дана характеристика основных групп лекарственных веществ, оказывающих влияние на периферическую и центральную нервную систему человека, представлены современные классификации психотропных средств. Детально анализировались вопросы, связанные с механизмом действия психотропных средств: антипсихотиков, антидепрессантов, транквилизаторов, тимостабилизаторов, противосудорожных, противоэпилептических средств, ноотропов. Структурно описание психотропных средств было в трех направлениях: классификационном (по химическому строению, по клиническим эффектам), далее - механизм действия с указанием терапевтических и побочных эффектов препаратов, и клиническое описание (показания, возрастные аспекты назначения лекарственных средств). Без внимания не остались вопросы в отношении психофармакодинамики лекарственных средств.

Практическая направленность учебного пособия представлена описанием алгоритмов назначения психотропных средств при различных психических расстройствах.

Таким образом, знакомство с основными положениями и принципами современной психофармакологии и применения знаний в практической деятельности специалиста является сегодня важной частью обучения клинического психолога и врача-психиатра.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО ДИСЦИПЛИНЕ «ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ»

1. Психофармакология – это

- а) раздел фармакологии и психиатрии, изучающий действие лекарственных средств на психику, разрабатывающий методы лекарственной терапии психических заболеваний
- б) раздел фармакологии, психиатрии и эндокринологии изучающий действие лекарственных средств на психику, разрабатывающий методы лекарственной терапии психических заболеваний
- в) раздел биологической химии, изучающий химические и химические и клеточные механизмы деятельности нервной системы
- г) наука, занимающаяся изучением лекарственных средств в применении к человеку
- д) наука, изучающая не только лекарственные средства, но и продукты как растительного, так и животного происхождения

2. Хлорпромазин впервые был применен в психиатрии в:

- а) 1949
- б) 1952
- в) 1960
- г) 2002
- д) 2015

3. Галоперидол был синтезирован в:

- а) 1949
- б) 1952
- в) 1958
- г) 2003
- д) 2025

4. Первый бензодиазепиновый транквилизатор — хлордиазепоксид был синтезирован в:

- а) 1945
- б) 1955
- в) 1965
- г) 1995
- д) 2025

5. Первый симпатомиметик — амфетамин — был синтезирован в:

- а) 1935
- б) 1945

- в) 1977
- г) 1995
- д) 2020

6. В России хлорпромазин был синтезирован

- а) М.Н. Шукиной
- б) А.В. Снежневским
- в) А.В. Богатским, Ю.И. Вихляевым и Т.А. Клигуль
- г) Г.Я. Авруцким и Ю.А. Александровским
- д) М.Е. Варганяном

7. В России первый отечественный антидепрессант - азафен был синтезирован

- а) М.Н. Шукиной
- б) А.В. Снежневским
- в) А.В. Богатским, Ю.И. Вихляевым и Т.А. Клигуль
- г) Г.Я. Авруцким и Ю.А. Александровским
- д) М.Е. Варганяном

8. Психофармакотерапия – это

- а) отрасль, сформировавшаяся на стыке психиатрии, фармакологии, терапии, изучающая проблемы разработки, механизмов воздействия психотропных препаратов, их клинических проявлений, побочных эффектов и осложнений
- б) отрасль, сформировавшаяся на стыке психиатрии и фармакологии, изучающая проблемы разработки, механизмов воздействия психотропных препаратов, их клинических проявлений, побочных эффектов и осложнений
- в) наука, изучающая законы взаимодействия живого организма и яда
- г) междисциплинарное научное направление. Оно существует на пересечении различных наук, включая знания медицины, психофизиологии, психологии, психотерапии, социологии и антропологии
- д) наука, изучающая функции нервной системы; процессы кодирования, передачи и обработки информации в нейронах; механизмы системных функций, лежащие в основе поведения человека и животных

9. Фармакогенетика – это

- а) область медицинской науки, изучающая влияние наследственности на эффекты принимаемых лекарственных средств в организме человека, то есть роль генетических факторов в развитии фармакологического ответа
- б) собрание нормативных документов (фармакопейных статей), регламентирующих требования к качеству лекарственных средств
- в) отрасль, сформировавшаяся на стыке психиатрии, фармакологии, терапии, изучающая проблемы разработки, механизмов воздействия психотропных препаратов, их клинических проявлений, побочных эффектов и осложнений

- г) наука, изучающая законы взаимодействия живого организма и яда
- д) наука, изучающая функции нервной системы; процессы кодирования, передачи и обработки информации в нейронах; механизмы системных функций, лежащие в основе поведения человека и животных

10. Режим дозирования психотропных препаратов зависит от:

- а) химического состава препарата
- б) формы препарата
- в) формы и цвета препарата
- г) побочных эффектов препарата
- д) фармакокинетических и фармакодинамических параметров

11. Принципов психофармакотерапии по Яничак Ф. Дж. и др., 1997

- а) от 1-го до 3-х
- б) от 4-х до 6-ти
- в) 7
- г) 10
- д) 12

12. Купирующая терапия

- а) применяется при психических расстройствах, «чувствительных» к психотропным средствам
- б) применяется в основном при затяжных неврастенических состояниях, расстройствах личности астенического круга с тенденцией к частым декомпенсациям
- в) направлена не на полную редукцию психических расстройств, а лишь на стабилизацию состояния больного на ранее достигнутом уровне
- г) Особенность лечения психически больных, характеризующаяся частыми повторными госпитализациями вследствие нестойкости достигаемого медикаментозными средствами терапевтического эффекта и отсутствия систематизированного поддерживающего лечения
- д) применяется при соматических расстройствах с болевым синдромом

13. Стабилизирующая терапия

- а) применяется при психических расстройствах, «чувствительных» к психотропным средствам
- б) применяется в основном при затяжных неврастенических состояниях, расстройствах личности астенического круга с тенденцией к частым декомпенсациям
- в) направлена не на полную редукцию психических расстройств, а лишь на стабилизацию состояния больного на ранее достигнутом уровне
- г) Особенность лечения психически больных, характеризующаяся частыми

повторными госпитализациями вследствие нестойкости достигаемого медикаментозными средствами терапевтического эффекта и отсутствия систематизированного поддерживающего лечения

д) применяется при соматических расстройствах с болевым синдромом

14. Психотерапия является эффективным методом лечения

- а) психических заболеваний
- б) аутоиммунных заболеваний
- в) аллергических заболеваний

15. Биологически активная субстанция – это

- а) биологически активное вещество
- б) биохимическое активное вещество
- в) радиационное активное вещество
- г) ничего из перечисленного
- д) все из перечисленного

16. При выборе нескольких препаратов врачи обычно руководствуются следующими рациональными соображениями

- а) наличие двух коморбидных расстройств или синдромов (например, депрессии и панического расстройства)
- б) желание пациента
- в) возраст пациента
- г) только назначается детям и подросткам
- д) только назначается пациентам пожилого возраста

17. Рецепт — это

- а) устное обращение врача или фельдшера в аптеку об отпуске лекарственных средств в определенной лекарственной форме и дозировке с указанием дозы и способа его употребления
- б) телефонное обращение врача или фельдшера в аптеку об отпуске лекарственных средств в определенной лекарственной форме и дозировке с указанием дозы и способа его употребления
- в) приказ руководителя учреждения об отпуске препарата пациенту
- г) письменное обращение врача или фельдшера в аптеку об отпуске лекарственных средств в определенной лекарственной форме и дозировке с указанием дозы и способа его употребления
- д) документ о психическом состоянии пациента

18. Рецепт является:

- а) медицинским и юридическим документом
- б) медицинским документом
- в) юридическим документом

- г) медицинским, юридическим финансовым документом
- д) транспортным документом

19. При оценке эффективности лекарств используются

- а) анализ стоимости болезни (лечения), то есть сумма всех затрат при ведении больного при той или иной схеме лечения
- б) анализ минимизации затрат на альтернативные методы лечения при их одинаковой эффективности
- в) ничего из перечисленного
- г) все из перечисленного

20. Плацебо — это

- а) лекарственная форма, по виду (форме, размеру, цвету), вкусу, запаху и другим внешним свойствам идентичная лекарственному препарату с биологически активной субстанцией
- б) лекарственная форма, по виду (форме, размеру, цвету), вкусу, запаху и другим внешним свойствам неидентичная лекарственному препарату с биологически активной субстанцией
- в) лекарственная форма, по виду (форме, размеру, цвету), вкусу, запаху и другим внешним свойствам идентичная лекарственному препарату, но без биологически активной субстанции
- г) лекарственная форма, по виду (форме, размеру, цвету), вкусу, запаху и другим внешним свойствам неидентичная лекарственному препарату, но без биологически активной субстанции
- д) нелекарственная форма и по виду (форме, размеру, цвету), вкусу, запаху и другим внешним свойствам неидентичная лекарственному препарату

21. Клиническое испытание препаратов проходит несколько фаз

- а) одна
- б) две
- в) три
- г) четыре
- д) пять

22. Влияние врача на плацебо-реакцию больного называется

- а) ятроплацебогенез
- б) ятрогенез
- в) ятроплацебоз
- г) плацебогенез
- д) ничего из перечисленного

23. Все психотропные средства подразделяются на:

- а) два класса
- б) три класса
- в) пять классов
- г) шесть классов
- д) семь классов

24. Неврологические побочные эффекты

- а) экстрапирамидный (нейролептический) синдром
- б) аллергические (иммунологические) реакции
- в) снижение либидо, задержка эякуляция или аноргазмия
- г) нарушения аккомодации, глаукома
- д) нейролептическая депрессия

25. Психические побочные эффекты

- а) экстрапирамидный (нейролептический) синдром
- б) аллергические (иммунологические) реакции
- в) снижение либидо, задержка эякуляция или аноргазмия
- г) нарушения аккомодации, глаукома
- д) нейролептическая депрессия

26. Смешанные побочные эффекты

- а) аллергические (иммунологические) реакции
- б) снижение либидо, задержка эякуляция или аноргазмия
- в) нарушения аккомодации, глаукома
- г) нейролептическая депрессия
- д) злокачественный нейролептический синдром

27. Антипсихотических препараты первого поколения

- а) хлорпротиксен, галоперидол, дроперидол
- б) аспирин
- в) рисперидон, палиперидон, илоперидон
- г) сульпирид, амисульприд, тиаприд

28. Спектр фармакологической активности нейролептиков

- а) антипсихотический эффект
- б) анксиолитический эффект
- в) противовоспалительный эффект
- г) антидепрессивный эффект
- д) противопаркинсонический эффект

29. Показания к применению антипсихотиков

- а) повышенная температура тела
- б) психосоматические нарушения (при гипертонической болезни, стенокардии, аритмиях, язвенной болезни, кожных заболеваниях)
- в) состояния психомоторного возбуждения различной природы, реактивные состояния с преобладанием аффективных состояний, тревоги, страха
- г) заболевания костно-мышечной системы
- д) заболевания кроветворной системы

30. Проявляется делириозным помрачением сознания, комой, гипертермией, выраженной мышечной ригидностью, повышенным артериальным давлением. О каком состоянии идет речь?

- а) осложнения со стороны гормональной системы
- б) поздние дискинезии
- в) злокачественный нейролептический синдром
- г) паркинсонизм
- д) экстрапирамидные расстройства

31. К транквилизаторам короткого действия относятся:

- а) оксазепам, (нозепам, тазепам), лоразепам
- б) мидазолам гидрохлорид, малеинат
- в) хлордиазепоксид диазепам (сибазон, седуксен), феназепам
- г) альпразолам, медазепам (мезапам, рудотель)
- д) мебикар, пирроксан, буспирон

32. К транквилизаторам средней продолжительности действия относятся

- а) оксазепам, (нозепам, тазепам), лоразепам
- б) мидазолам гидрохлорид, малеинат
- в) хлордиазепоксид диазепам (сибазон, седуксен), феназепам
- г) альпразолам, медазепам (мезапам, рудотель)
- д) мебикар, пирроксан, буспирон

33. К транквилизаторам длительного действия относятся:

- а) оксазепам, (нозепам, тазепам), лоразепам
- б) мидазолам гидрохлорид, малеинат
- в) хлордиазепоксид диазепам (сибазон, седуксен), феназепам
- г) альпразолам, медазепам (мезапам, рудотель)
- д) мебикар, пирроксан, буспирон

34. Механизм действия анксиолитиков связан

- а) с блокадой 5HT_{2a}-рецепторов
- б) с ГАМК-ергическим торможением норадренергической и серотонинергической активности

- в) с подавлением активации аденилатциклазы, влиянием на бензодиазепиновые и опиатные рецепторы
- г) со способностью облегчать межполушарную транскаллозальную передачу в центральную нервную систему
- д) с угнетением структур мозга (лимбической системы, гипоталамуса, ретикулярной формации ствола мозга, таламических ядер), ответственных за регуляцию эмоциональных реакций

35. Правила назначения бензодиазепинов

- а) тщательный отбор пациентов
- б) не прописывать бензодиазепины молодым пациентам
- в) начинать с максимально малой дозы
- г) выписывать рецепт на ограниченный период времени
- д) все из перечисленного

36. Применение транквилизаторов

- а) снижение памяти и интеллекта
- б) стимуляция спортивных достижений
- в) неврозы, неврозоподобные состояния

37. Побочные эффекты транквилизаторов

- а) раздражительность, страх и усиление тревоги, бессонница
- б) злокачественный неролептический синдром
- в) повышение артериального давления и пульса
- г) стимуляция суицидальных мыслей
- д) снижение уровня интеллекта

38. Диагностика интоксикации транквилизаторами базируется на учете

- а) влияния погодных условий на психику человека
- б) психических симптомов: снижения внимания, некоторой речевой заторможенности, затруднения при выполнении арифметических действий и произнесении скороговорок
- в) данных характеристики с места работы
- г) все из перечисленного
- д) ничего из перечисленного

39. Моторная активность повышается, движения становятся беспорядочны, хотя пациент полагает, что действия его целенаправленны, качество осмысления и суждений резко снижены, внимание крайне отвлекаемо, тема речи постоянно меняется. Опьяневший легко раздражаем – веселость тут же переходит в гнев. Восприятие окружающего искажается. О каком состоянии идет речь?

- а) синдром отмены от антипсихотиков
- б) злокачественный нейролептический синдром
- в) первая фаза клиника барбитурового опьянения
- г) вторая фаза клиника барбитурового опьянения
- д) клиника передозировки транквилизаторами

40. Транквилизаторы показаны больным с диагнозом:

- а) шизофрения
- б) невроз навязчивых состояний
- в) биполярное расстройство
- г) генуинная эпилепсия
- д) корсаковский психоз

41. Психотропное действие трициклических антидепрессантов связывают с:

- а) блокадой ГАМК-рецепторов
- б) блокадой дофаминовых рецепторов
- в) блокадой ацетилхолиновых рецепторов
- г) блокадой обратного захвата моноаминов
- д) блокадой ферментных систем инактивирующих моноамины

42. К трициклическим антидепрессантам относятся:

- а) amitriptyline
- б) venlafaxine
- в) mianserine
- г) haloperidol
- д) relanium

43. К селективным ингибиторам обратного захвата серотонина относятся:

- а) amitriptyline
- б) venlafaxine
- в) fluvoxamine
- г) haloperidol
- д) relanium

44. К селективным ингибиторам обратного захвата серотонина и норадреналина относятся:

- а) amitriptyline
- б) venlafaxine
- в) fluvoxamine
- г) relanium

45. Основными факторами, определяющими эффективность проводимой терапии, являются:

- а) научные предпочтения врача
- б) недооценка потенциальных побочных эффектов
- в) выбор препарата, адекватность терапевтической тактики
- г) информация, полученная от родственников пациента

46. Побочных эффекты типичных антидепрессантов

- а) бессонница, агитация, раздражительность, агрессия, тремор, судороги
- б) головная боль, сонливость, головокружение, седация
- в) сухость во рту, уменьшение массы тела, диспепсия, констипация
- г) снижение артериального давления
- д) варианты а, в
- е) варианты б, г

47. Побочных эффекты атипичных антидепрессантов

- а) бессонница, агитация, раздражительность, агрессия, тремор, судороги
- б) головная боль, сонливость, головокружение, седация
- в) сухость во рту, уменьшение массы тела, диспепсия, констипация
- г) снижение артериального давления
- д) варианты а, в
- е) варианты б, г

48. Реакция организма на прием высоких доз лекарственных средств или наркотических веществ, усиливающих серотониновую нейротрансмиссию. О каком состоянии идет речь?

- а) серотониновый синдром
- б) синдром отмены от антидепрессантов
- в) паркинсонизм
- г) передозировка антидепрессантами
- д) аллергическая реакция на препарат

49. Синдром проявляется бессонницей, тошнотой, рвотой, болями в животе, поносом, усталостью, ознобом, болями в мышцах. Его обычная продолжительность от двух до пяти дней. О каком состоянии идет речь?

- а) серотониновый синдром
- б) синдром отмены от антидепрессантов
- в) паркинсонизм
- г) передозировка антидепрессантами
- д) аллергическая реакция на препарат

50. Симптомы: тошнота, рвота, диарея, сухость кожи и слизистых, аритмии (тахикардия), повышение/снижение артериального давления, судороги, нарушение сознания, кома. О каком состоянии идет речь?

- а) серотониновый синдром
- б) синдром отмены от антидепрессантов
- в) паркинсонизм
- г) передозировка антидепрессантами
- д) аллергическая реакция на препарат

51. Осложнение терапии, характерное для препарата amitriptylin:

- а) задержка мочеиспускания
- б) гипогликемическая кома
- в) анорексия и кахексия
- г) неукротимая рвота

52. Необратимые ингибиторы MAO вызывают:

- а) лекарственный паркинсонизм
- б) седативное, противотревожное действие
- в) М-холинолитический эффект
- г) антидепрессивный эффект

53. Нормотимики показаны для:

- а) коррекции эмоциональной лабильности
- б) лечения депрессии
- в) профилактики аффективных психозов
- г) профилактики неврозов

54. Нормотимический эффект препаратов связывают:

- а) с активацией ГАМК-ергической передачи
- б) блокадой гистаминовых рецепторов
- в) возбуждением серотониновых рецепторов
- г) блокадой обратного захвата моноаминов
- д) блокадой ферментных систем инактивирующих моноамины

55. К препаратам нормотимического действия относятся:

- а) галоперидол, аминазин, сульпирид, азалептин
- б) карбонат, глюконат, карбамазепин, конвулекс
- в) флуоксетин, amitriptylin, венлафаксин
- г) ноотропил, пантогам, энцефабол
- д) пиридрол, меридил, сиднокарб

56. Лечение нормотимиками должно быть:

- а) длительным и непрерывным

- б) периодические курсы перед обострениями
- в) длительным и прерывистым
- г) курсы терапии после каждого обострения
- д) эпизодическим, во время обострений

57. Терапевтическая концентрация лития определяется в:

- а) моче
- б) крови
- в) слюне
- г) ликворе
- д) поте

58. «Малые» антиконвульсанты, используются для:

- а) лечения аффективных расстройств
- б) лечения мнестических расстройств
- в) лечения гипертонической болезни
- г) купирования психозов
- д) лечения психосексуальных расстройств

59. Выраженные реакции гиперчувствительности, аллергические реакции (кожная сыпь, буллы) отмечаются при приеме:

- а) карбамазепина
- б) ламотриджина
- в) лития
- г) галоперидола
- д) энцефабола
- е) феварина

60. Соли лития применяются для:

- а) лечения галлюцинозов
- б) предупреждения невротических расстройств
- в) предупреждения обострений шизофрении
- г) лечения острых бредовых приступов
- д) предупреждения приступов мании и депрессии

61. Противопоказанием к назначению солей лития является:

- а) гастрит
- б) сахарный диабет
- в) патология почек
- г) депрессия
- д) патология печени

62. Типичный побочный эффект карбоната лития:

- а) протрация
- б) сухость во рту, гипергидроз
- в) сухость во рту, акагизия
- г) полиурия, тремор рук
- д) гипертензивный криз

63. Соли лития показаны больным с диагнозом:

- а) шизофрения
- б) невроз навязчивых состояний
- в) биполярное аффективное расстройство
- г) генуинная эпилепсия
- д) корсаковский психоз

64. Тератогенный эффект оказывает:

- а) карбамазепин
- б) ламотриджин
- в) карбонат лития
- г) феварин
- д) энцефабол

65. К производным пиррилидона (ноотропы) относятся:

- а) пирацетам, оксирацетам, анирацетам
- б) аминалон (гаммалон), пикамилон, фенибут
- в) алкалоиды спорыньи
- г) винпоцетин, трентал, циннаризин, инстенон
- д) галантамин, холина альфосцерат, ривастигмин

66. К производным ГАМК относятся:

- а) пирацетам, оксирацетам, анирацетам
- б) аминалон (гаммалон), пикамилон, фенибут
- в) алкалоиды спорыньи
- г) винпоцетин, трентал, циннаризин, инстенон
- д) галантамин, холина альфосцерат, ривастигмин

67. К ксантинам относятся:

- а) пирацетам, оксирацетам, анирацетам
- б) аминалон (гаммалон), пикамилон, фенибут
- в) алкалоиды спорыньи
- г) винпоцетин, трентал, циннаризин, инстенон
- д) галантамин, холина альфосцерат, ривастигмин

68. Ноотропы влияют на:

- а) двигательные функции
- б) эффективность анальгетиков
- в) когнитивные функции
- г) бред и галлюцинации
- д) настроение

69. Показанием к назначению ноотропов является:

- а) неврастения
- б) эндогенная депрессия
- в) кататонический ступор
- г) реактивный параноид
- д) ничего из перечисленного

70. Ноотропы противопоказаны, когда у больного отмечается:

- а) психомоторное возбуждение
- б) лакунарная деменция
- в) тотальная деменция
- г) тяжелая астения
- д) травматическое поражение головного мозга

71. Ноотропил показан для лечения:

- а) маниакального возбуждения
- б) параноидного состояния у больного эпилепсией
- в) остаточных явлений после нейроинфекции
- г) нервной анорексии
- д) эндогенной депрессии

72. Применение нейротрофической терапии у детей и подростков

- а) имеются все формы у большинства лекарственных средств
- б) отсутствие детских форм у большинства лекарственных средств

73. Механизм действия психостимуляторов

- а) сопровождается возбуждением серотониновых рецепторов
- б) связан с подавлением активации аденилатциклазы, влиянием на бензодиазепиновые и опиатные рецепторы
- в) связан со способностью облегчать межполушарную транскаллозальную передачу в центральную нервную систему
- г) связан с блокадой обратного захвата моноаминов
- д) они ингибируют фермент фосфодиэстеразу, что приводит к накоплению в нервных клетках цАМФ

74. Нейротоксические эффекты амфетаминов связаны

- а) с восполнением запасов серотонина и дофамина, повышением уровня дофаминового транспортера
- б) с истощением запасов серотонина и дофамина, снижением уровня дофаминового транспортера
- в) с удержанием на нормальном уровне запасов серотонина и дофамина
- г) все из перечисленного
- д) ничего из перечисленного

75. «Вегетативная буря» наступает в течение нескольких минут. Появляется легкий озноб, ощущение сердцебиения, покалывание в руках и ногах, кажется, что волосы на голове «шевелются», «становятся дыбом», «начинают расти». О каком состоянии идет речь?

- а) первое внутривенное введение амфетамина
- б) повторное внутривенное введение амфетамина
- в) передозировка амфетамином
- г) вторая стадия зависимости от амфетамина
- д) третья стадия зависимости от амфетамина

76. Вскоре после приема или внутривенного вливания препарата внезапно вспыхивают сильная тревога и страх. Больные оглядываются вокруг, подозрительно смотрят на окружающих, прислушиваются. Иногда подобная мнимая проникновенность может даже доставлять удовольствие, вызывать любопытство, торжествующую радость, переживание сопричастности к каким-то значимым событиям. Но вскоре тревога и чувство опасности сменяются гневом, жесточенностью, агрессией. Высказываются идеи отношения, в чужих взглядах видится насмешка, в жестах и высказываниях – угрозы и намеки, условные сигналы для нападения. О каком состоянии идет речь?

- а) первое внутривенное введение амфетамина
- б) повторное внутривенное введение амфетамина
- в) передозировка амфетамином
- г) вторая стадия зависимости от амфетамина
- д) третья стадия зависимости от амфетамина

77. После приема большой дозы кофеина появляется повышенное настроение, возбуждение, длящееся несколько часов. Отмечаются головокружение, головные боли, бессонница и кошмарные сновидения. Могут быть судорожные проявления – подергивание икроножных мышц, дрожание языка, губ, пальцев. Возможны перебои в работе сердца, сопровождающиеся тревогой, страхом. Мышление становится торпидным, застойным. О каком состоянии идет речь?

- а) первое внутривенное введение амфетамина
- б) последствия систематического злоупотребления психостимуляторами
- в) передозировка амфетамином
- г) клиника кофеинового и «чифирного» опьянения
- д) клиника кофеиновой токсикомании

78. Развернутая стадия, при которой суточная толерантность достигает очень высокого уровня, складываясь из возросшей, хотя и незначительно – в два–три раза, разовой толерантности. Цикл наркотизации представлен 5-7-10-дневным непрерывным злоупотреблением и 2–3 днями отхода и сна. Длительность эйфории сокращается в два раза. Исчезает моторная гиперактивность. Больные тревожны, раздражительны. О каком состоянии идет речь?

- а) первое внутривенное введение амфетамина
- б) последствия систематического злоупотребления психостимуляторами
- в) передозировка амфетамином
- г) клиника кофеинового и «чифирного» опьянения
- д) клиника кофеиновой токсикомании

79. Механизм действия кофеина – это:

- а) блокировка аденозиновых рецепторов в головном мозге
- б) снижение уровня дофаминового транспортера
- в) активация ряда нейротрансмиттерных систем головного мозга
- г) блокирование ацетилхолиновых рецепторов
- д) ничего из перечисленного

80. Психостимуляторы

- а) наносят особенный ущерб центральной нервной системе
- б) не наносят особенный ущерб центральной нервной системе
- в) только положительно воздействуют на центральную нервную систему
- г) наносят ущерб на костно-мышечную систему
- д) все из перечисленного

81. Психодизлептики (галлюциногены) – это:

- а) группа препаратов относится к собственно лечебным средствам
- б) группа препаратов не относится к собственно лечебным средствам
- в) не являются препаратами
- г) ничего из перечисленного

82. Механизм действия психодизлептиков

а) не вмешиваются в метаболизм катехоламинов, допамина, ацетилхолина, серотонина и ГАМК, не вызывая растормаживание деятельности затылочных областей мозга и лимбических структур

б) вмешиваются только в метаболизм катехоламинов, допамина, ацетилхолина серотонина и ГАМК

в) вызывают только растормаживание деятельности затылочных областей мозга и лимбических структур

г) вмешиваются в метаболизм катехоламинов, допамина, ацетилхолина, серотонина и ГАМК, вызывая растормаживание деятельности затылочных областей мозга и лимбических структур

д) не вмешиваются в метаболизм катехоламинов, допамина, ацетилхолина, серотонина и ГАМК, но вызывают растормаживание деятельности затылочных областей мозга и лимбических структур

83. К диссоциативным галлюциногенам относятся:

а) диэтиламид лизергиновая кислота, псилоцибин

б) белена, красавка, дурман, мандрагора

в) трициклические антидепрессанты

г) фенциклидин и кетамин

д) алкалоиды спорыньи

84. К классическим галлюциногенам относятся:

а) диэтиламид лизергиновая кислота, псилоцибин

б) белена, красавка, дурман, мандрагора

в) трициклические антидепрессанты

г) фенциклидин и кетамин

д) алкалоиды спорыньи

85. К антихолинергическим галлюциногенам относятся:

а) диэтиламид лизергиновая кислота, псилоцибин

б) белена, красавка, дурман, мандрагора

в) трициклические антидепрессанты

г) фенциклидин и кетамин

д) алкалоиды спорыньи

86. Психическое состояние характеризуется обилием необычных зрительных образов и часто бывает экстатически-созерцательным с отрешением от внешнего мира. Речевой контакт в той или иной степени, в зависимости от дозы вещества, затруднен, хотя и не отсутствует полностью.

О каком состоянии идет речь?

а) интоксикация диэтиламид лизергиновой кислотой

б) интоксикация кетамин

в) интоксикации циклодолом

87. Развивается через 20-25 минут после приема препарата. Проявляется чувством тепла в конечностях, общим, приятным самочувствием, доходящим до истомы. Звуки становятся четкими, краски яркими, заманчивыми. Все неприятности отходят на задний план, настроение приподнятое, наблюдается эйфория с двигательным компонентом. Токсикоманы много разговаривают, смеются. Фаза длится 30-40 минут. О каком состоянии идет речь?

- а) интоксикация диэтиламид лизергиновой кислотой
- б) интоксикация кетамином
- в) интоксикации циклодолом
- г) интоксикация галоперидолом
- д) клиника кофеиновой токсикомании

88. Возникает при приеме достаточно высокой дозы циклодолола. Сознание изменяется более глубоко. Появляется дезориентировка во времени, окружающей обстановке, собственной личности. Вначале токсикоман ощущает элементарные обманы восприятия — шелчки, звонки, отдельные звуки, затем появляются галлюцинаторные образы. Они динамичны, бывают зрительными и слуховыми. О каком состоянии идет речь?

- а) интоксикация циклодолом первая фаза
- б) интоксикация циклодолом вторая фаза
- в) интоксикации циклодолом третья фаза
- г) интоксикации циклодолом четвертая фаза
- д) клиника циклодоловой абстиненции

89. При циклодоловой абстиненции нарушаются:

- а) нервные, психические и вегетативные процессы
- б) нервные и психические процессы
- в) нервные и вегетативные процессы
- г) психические и вегетативные процессы
- д) ни один из процессов подвергается нарушениям

90. К принципам лечения невротических расстройств относят:

- а) принцип этапности
- принцип комплексности
- в) принцип дифференцированности
- принцип интегративности
- д) все из перечисленного
- е) ничего из перечисленного

91. Лечение панического расстройства включает:

- а) два этапа

- б) три этапа
- в) четыре этапа
- г) пять этапов
- д) шесть этапов

92. Первой линией терапии обсессивно-компульсивного расстройства являются:

- а) антидепрессанты из группы СИОЗС и когнитивно-поведенческая терапия
- б) только антидепрессанты из группы СИОЗС
- в) только когнитивно-поведенческая терапия
- г) антидепрессанты, нейролептики, транквилизаторы
- д) нейролептики и когнитивно-поведенческая терапия

93. Длительность терапии антидепрессантами посттравматического стрессового расстройства составляет:

- а) 1–3 месяца
- б) 3–5 месяцев
- в) 6–12 месяцев
- г) 12–18 месяцев
- д) 18–24 месяца

94. Какие из нижеперечисленных групп препаратов предпочтительны для купирования психомоторного возбуждения в условиях соматического стационара?

- а) барбитураты
- б) антидепрессанты
- в) антипсихотики
- г) транквилизаторы
- д) нормотимики

95. Применение неселективных ингибиторов обратного захвата моноаминов (амитриптилин, имипрамин, мirtазапина) при лечении посттравматического стрессового расстройства – это терапия:

- а) первой линии
- б) второй линии
- в) третьей линии
- г) четвертой линии
- д) пятой линии

96. Молодой мужчина, 20 лет, обращается к врачу с жалобами на бессонницу, отсутствие аппетита, утрату интереса к учебе и социальной жизни.

ни. Страдает от чувства беспомощности и низкой самооценки. В анамнезе нет суицидальных попыток, но отмечаются суицидальные мысли. Какую группу препаратов следует назначить в первую очередь?

- а) барбитураты
- б) антидепрессанты
- в) антипсихотики
- г) транквилизаторы
- д) нормотимики

97. При наличии симптомов при посттравматическом стрессовом расстройстве как вторгающиеся мысли о травматическом событии, флешбеки, эксплозивность, агрессивное поведение, нарушения сна, а также при наличии диссоциативных симптомов, дезорганизованного поведения, коморбидных психотических расстройств целесообразно назначение

- а) барбитуратов
- б) антидепрессантов
- в) антипсихотиков
- г) транквилизаторов
- д) нормотимиков

98. Флувоксамин при лечении обсессивно-компульсивного расстройства назначают с:

- а) шести лет
- б) восьми лет
- в) десяти лет
- г) тридцати лет
- д) пенсионного возраста

99. Терапия астено-депрессивного синдрома заключается в назначении:

- а) аминазина, галперидола, трифтазина
- б) миансерина, миртазапина, флувоксамина
- в) карбамазепина, ламотриджина
- г) прегабалина, габапентина
- д) имипрамина, кломипрамина, флуоксетина

100. Импульсивность и агрессивность при расстройствах личности корректируются препаратами группы:

- а) барбитураты
- б) антидепрессанты
- в) антипсихотики
- г) транквилизаторы
- д) нормотимики

101. Пациент М. заболел в 23 года, перенес типичную депрессию, лечился амбулаторно. Через два месяца был госпитализирован в состоянии психомоторного возбуждения: весел, на лице озорная улыбка, легко вступает в контакт с окружающими. Речь быстрая, часто не заканчивает фразы. Бредовых идей не высказывает. Обманов восприятия не отмечается. Какую группу препаратов следует назначить в первую очередь?

- а) барбитураты
- б) антидепрессанты
- в) антипсихотики
- г) нормотимики

102. В поликлинику обратилась больная с жалобами на общее плохое состояние, похудание, отсутствие желаний, аппетита, запоры. Отмечает стойкое снижение настроения, которое несколько смягчается к вечеру, кратковременный сон с ранними пробуждениями, мысли о своей бесперспективности. Периодически приходят мысли о нежелании жить. Рекомендуются лечение.

- а) барбитураты
- б) антидепрессанты
- в) антипсихотики
- г) транквилизаторы
- д) нормотимики

103. Больной 47 лет, перенес инфаркт миокарда. Постинфарктный период протекал без осложнений. Во время проведения нагрузочной пробы - бурная вегетативная реакция со страхом остановки сердца. После этого отказывается от расширения двигательного режима, боится оставаться без медицинского персонала. Испытывает страх «остановки сердца». Понимая необоснованность страхов, заявляет, что не может их преодолеть. Появление страха сопровождается сердцебиением, ощущением замирания сердца, потоотделением. Какие препараты будут рекомендованы?

- а) барбитураты
- б) антидепрессанты
- в) антипсихотики
- г) транквилизаторы
- д) нормотимики

104. Влияние на нейрометаболические процессы оказывают

- а) пирацетам, аминафенилмасляная кислота
- б) аминазин, галоперидол, трифтазин
- в) карбамазепин, ламотриджин
- г) клозапин, оланзапин или кветипин
- д) лоразепам, мидазолам, диазепам

105. При болезни Альцгеймера бензодиазепины назначаются:

- а) на длительное время
- б) короткими курсами
- в) однократно
- г) только в сочетании с антипсихотиками
- д) лучше не назначать эту группу препаратов

106. При дефицитарных нарушениях (транзиторное слабоумие, интеллектуально-мнестическое снижение, аспонтанность) лечение проводится

- а) непрерывно чередующимися курсами
- б) с длительными перерывами

107. Арсенал медикаментозной терапии, направленной на купирование и лечение пароксизмов включает препараты:

- а) противосудорожные
- б) дегидратационные
- в) рассасывающие
- г) сосудорасширяющие
- д) десенсибилизирующие
- е) корректоры психических расстройств
- ж) все из перечисленного
- з) ничего из перечисленного

108. Терапия шизофрении включает:

- а) два этапа
- б) три этапа
- в) четыре этапа
- г) пять этапов
- д) шесть этапов

109. Пациентам с первым в жизни психозом следует назначить

- а) барбитураты
- б) антидепрессанты
- в) антипсихотики
- г) транквилизаторы
- д) нормотимики

110. К терапевту на прием обратилась женщина 67 лет, с жалобами на боли, которые начинаются в одно и то же время, в левой ноге, а после приема пищи боль «перебирается словно змея» в правую ногу; когда муж дома, боли усиливаются. Тактика врача терапевта?

- а) провести успокаивающую терапию
- б) рекомендовать консультацию психиатра

- в) назначить антидепрессанты
- г) назначить нормотимики
- д) провести беседу с супругом пациента

111. Лечение злокачественного нейролептического синдрома должно начинаться с:

- а) использования методов детоксикации
- б) назначения корректоров экстрапирамидной симптоматики
- в) назначения транквилизаторов
- г) отмены назначенной психотической терапии
- д) назначения два литра воды

112. Патогенетическая психофармакотерапия шизофрении включает в себя использование:

- а) барбитуратов
- б) антидепрессантов
- в) антипсихотиков
- г) транквилизаторов
- д) нормотимиков

113. Основным показанием для назначения транквилизаторов является:

- а) биполярное аффективное расстройство
- б) депрессивный эпизод средней степени
- в) параноидный синдром
- г) тревожные расстройства
- д) ничего из перечисленного

114. С целью улучшения когнитивных функций при сосудистой деменции используют:

- а) рисперидон
- б) ривастигмин
- в) номодипин
- г) амитриплин
- д) феназепам

115. Больному с острым приступом шизофрении, у которого после приема галоперидола возникла тревога, мышечная скованность, нарушение речи, спазм мышц лица и шеи, следует назначить:

- а) аминазин
- б) амитриптилин
- в) ингибиторы МАО

- г) циклодол
- д) соли лития

116. У больных с психосоматическими расстройствами ноотропы применяют для:

- а) активизации иммунитета
- б) повышения настроения
- в) снижение артериального давления
- г) уменьшение эмоционального напряжения
- д) снижение температуры

117. Противопоказанием для участия в когнитивном тренинге является

- а) неудовлетворительное общее состояние
- б) сосудистое заболевание головного мозга
- в) легкая деменция
- г) умеренное когнитивное нарушение

118. Что из перечисленного предпочтительнее использовать для купирования галлюцинаторно-бредового возбуждения?

- а) пирацетам
- б) карбамазепин
- в) оксибутират натрия
- г) амитриптилин
- д) галоперидол

119. Какие из перечисленных препаратов применяются в качестве корректора при нейролептической терапии?

- а) реладорм
- б) кофеин
- в) ноотропил
- г) циклодол
- д) фентанил

120. Какой путь профилактики заболеваний является наименее дорогостоящим и самым практичным?

- а) здоровый образ жизни
- б) приобретение лекарств
- в) изменение места жительства
- г) услуги народных целителей
- д) ничего из перечисленного

**ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ
ПО ДИСЦИПЛИНЕ «ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ»**

1. а	31. б	61. в	91. б
2. б	32. а	62. г	92. а
3. в	33. в	63. в	93. в
4. б	34. д	64. а	94. г
5. а	35. д	65. а	95. б
6. а	36. в	66. б	96. б
7. а	37. а	67. г	97. в
8. б	38. б	68. в	98. б
9. а	39. г	69. а	99. д
10. д	40. б	70. а	100. б
11. в	41. г	71. в	101. д
12. а	42. а	72. б	102. б
13. в	43. в	73. д	103. г
14. а	44. б	74. б	104.а
15. а	45. в	75.а	105. б
16. а	46. е	76. в	106. а
17. г	47. е	77. г	107. ж
18. а	48. а	78. д	108. б
19. г	49. б	79. а	109. в
20. в	50. г	80. а	110. б
21. г	51. а	81. б	111. г
22. а	52. г	82. г	112. в
23. д	53. в	83. г	113. г
24. а	54. а	84. а	114. б
25. д	55. б	85. б	115. г
26. д	56. а	86. б	116. а
27. а	57.б	87. в	117. а
28. а	58. а	88. в	118. д
29. в	59. б	89.а	119. г
30. в	60. д	90. д	120. а

ГЛОССАРИЙ ОСНОВНЫХ ТЕРМИНОВ, ПОНЯТИЙ И ОПРЕДЕЛЕНИЙ

Абстинентный синдром — комплекс вегетативных, соматических, неврологических и психических нарушений, наступающих при внезапном прекращении или резком сокращении поступления в организм больного алкоголя, наркотических и токсичных веществ, по отношению к которым имеется физическая зависимость.

Агонист вещества — соединение, вызывающее эффект, аналогичный веществу.

Акатизия — симптом экстрапирамидного синдрома, вызванного употреблением нейролептиков, представляющий собой мучительное состояние неуверенности, потребность менять положение тела, неспособность длительное время сидеть, лежать.

Акинезия — невозможность произвольных движений и автоматизированных движений или их значительное ограничение по силе, объему и скорости.

Активатор-«нейролептик» — «нейролептик» с выраженным активирующим действием.

Аналептики — препараты-оживители, используемые для активации функций организма при отравлениях, травмах, нарушениях внешнего дыхания.

Аналоги наркотических средств и психотропных веществ — соединения синтетического и естественного происхождения, сходные с наркотическими и психотропными веществами по химической структуре и фармакологическому (психоактивному) действию, но не включённые в «Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации», а объединённые в отдельный список.

Антидеполяризующие препараты — вещества (обычно «миорелаксанты»), предотвращающие взаимодействие «медиатора» с «рецептором» и таким образом недопускающие деполяризации концевой пластинки, возбуждения и сокращения мышечного волокна.

Антидепрессанты — лекарственные средства, применяемые при лечении психических расстройств, сопровождающихся депрессией.

Антагонист (литик) вещества — соединение, вызывающее эффект, противоположный веществу, ослабляющее или уменьшающее действие «агониста».

Астазия-абазия — синдром двигательных расстройств (нарушение статики и походки), характеризующийся тем, что больной не может стоять и ходить при сохранности всех движений и мышечной силы в ногах в положении лежа.

Атипичные «антидепрессанты» — «антидепрессанты», не относящиеся к «типичным (классическим) антидепрессантам».

Аффинность — сцепляемость (сила сцепления) вещества с молекулярным рецептором.

Биодоступность вещества — количество вещества, достигшее плазмы крови, относительно его исходного количества, введённого в организм; доля поглощённого вещества, участвующего в реализации эффекта.

Биологическая стандартизация — способы определения активности веществ на биологических объектах по наиболее типичным эффектам.

Биологический барьер — морфофункциональная система, отделяющая орган и его ткань от других тканей организма и регулирующая обмен веществами между кровью и органом; любая стенка капилляра, через которую должно пройти вещество.

Биологически активная субстанция — часть «лекарственной формы» в виде биологически активного вещества, обеспечивающего основной эффект «лекарственного препарата».

Блокатор (конкурентный антагонист) — «антагонист», эффект которого возникает при связывании с теми же «рецепторами», с которыми связываются «агонисты».

Блокаторы кальциевых каналов — «лекарственные препараты», преимущественно из группы сердечно-сосудистых средств. Применяются и как «нормотимики» для подавления маний и для профилактики шизоаффективных расстройств.

Болезнь Альцгеймера — первичная дегенеративная деменция, развивающаяся в пресенильном и сенильном периодах жизни, сопровождающаяся неуклонным прогрессированием нарушений памяти, интеллектуальной деятельности и высших корковых функций, приводящая к развитию тотального слабоумия с выраженными расстройствами высших корковых функций (речи, праксиса и гнозиса).

Болезнь Паркинсона — дегенеративно-атрофическое заболевание экстрапирамидной системы головного мозга, манифестирующее преимущественно в пожилом и старческом возрасте и проявляющееся преимущественно экстрапирамидными нарушениями (тремор, мышечная ригидность и гипокинезия), а также различными психическими расстройствами (изменения личности, депрессия, деменция и др.).

Быстрая (форсированная) детоксикация — способ прекращения действия вещества, от которого у больного имеется «зависимость» (для прекращения действия «опиоида» применяют «налоксон»): «антагонист» с большим, чем у вещества «аффинитетом», при «внутривенном введении» прекращает передозировку в течение секунд.

Вегетотропные средства — препараты, влияющие на вегетативную нервную систему.

Взаимодействие медиатора с постсинаптическим рецептором — этап синаптической передачи после этапа «диффузии медиатора до постсинаптической мембраны» по синаптической щели перед этапом «терминации рецепторного цикла». В результате этого взаимодействия в постсинаптической мембра-

не открываются те или иные ионные каналы, и возникает постсинаптический потенциал.

Внутриутробная фармакология — область фармакологии, изучающая воздействие веществ на эмбрион и плод.

Возбуждение двигательное — характеризуется преимущественно чрезмерной двигательной активностью.

Возбуждение депрессивное — наблюдается на высоте депрессии, обычно возникает в связи с переживаниями безысходной тоски, тревоги, отчаяния. Может нарастать постепенно и быть достаточно продолжительным (тревожная ажитация), может возникать остро (меланхолический раптус). При этом нередки суицидальные поступки.

Возбуждение маниакальное — психомоторное возбуждение со стремлением к целенаправленной деятельности, которое характеризуется незаконченностью, сопровождается патологически приподнятым настроением, повышенной общительностью. При гневливой форме повышается риск агрессивного поведения.

Врачебные ошибки – ошибки врача при выполнении своих профессиональных обязанностей, являющиеся следствием добросовестного заблуждения и не содержащие состава преступления или признаков проступка.

Выброс медиатора в синаптическую щель из синаптического пузырька — этап синаптической передачи. Осуществляется после этапа «прихода потенциала действия» перед этапом «диффузии медиатора до постсинаптической мембраны».

Высшая терапевтическая доза — максимальная допустимая «эффективная доза»: большая «доза» может быть неэффективной или токсичной.

Галлюциногены — «психотомиметики», вызывающие галлюцинации. Могут вызывать «зависимость» и применяться с наркотенными целями.

Ганглиоблокаторы — н-«холиноблокаторы», тормозящие передачу возбуждения в вегетативной нервной системе с преганглионарных нейронов на ганглионарные.

Гашишизм – наркомания, при которой предметом пристрастия и злоупотребления служит гашиш – смола листьев и побегов индийской конопли.

Гемато-энцефалический барьер — морфофункциональная система, отделяющая центральную нервную систему от других тканей организма и регулирующая обмен веществами между кровью и мозгом.

Гериатрическая фармакология — фармакология, изучающая воздействие соединений на стареющий организм.

Государственная фармакопея — сборник материалов, в которых указаны химические и физико-химические методы оценки качества лекарственных препаратов, выпускаемых промышленным путём.

Декомпенсация — недостаточность механизмов восстановления функциональных нарушений и структурных дефектов организма, гомеостаза. В пси-

хиатрии — срыв компенсаторных механизмов в силу психического расстройства или радикальных изменений условий существования, проявляющийся социальной дезадаптацией, нарушением поведения.

Дженерики — препараты-двойники, то есть одно и то же «лекарственное средство», но имеющее разные фирменные названия.

Диазепамовый тест — применяется для разграничения эндогенной депрессии, протекающей с тревогой, и «эндогенной» тревоги, сочетающейся с депрессивным настроением. Психотропное действие бензодиазепиновых транквилизаторов исчерпывается противотревожным эффектом, и если какие-либо симптомы редуцируются после введения диазепама, то, следовательно, они обусловлены тревогой.

Дискинезия — расстройство координированных двигательных актов.

Допинг — метод или химическое средство, применяемое для достижения специальных, немедицинских целей.

Здоровье психическое — состояние полного душевного благополучия, характеризующееся отсутствием болезненных психических проявлений и обеспечивающее адекватную условиям окружающей действительности регуляцию поведения, деятельности; содержание понятия З.п. не исчерпывается медицинскими и психологическими критериями, в нем всегда отражены общественные и групповые нормы и ценности, регламентирующие духовную жизнь человека.

Злоупотребление химическим средством — немедицинское применение средства, обычно обусловленное его воздействием на психику.

Знахарство — 1) лечение примитивными способами с различными ритуалами, порождаемыми суеверием и невежеством; 2) незаконное занятие врачеванием как профессией лицами, не имеющими надлежащего удостоверенного медицинского образования.

Идиосинкразия — повышение чувствительности после однократного воздействия вещества.

Избирательное антипсихотическое действие — устранение «нейролептиком» одного определённого психотического синдрома, — бреда, галлюцинаций, автоматизмов. Действие специфично для каждого препарата.

Ингибиторы обратного захвата моноаминов — «антидепрессанты», эффект которых связан с торможением «обратного захвата» «серотонина» и «норадреналина» пресинаптическим окончанием, что приводит к накоплению этих «медиаторов» около «постсинаптических рецепторов» и, как следствие, к усилению их действия.

Информационная модель сотрудничества врача и больного — их взаимодействие, при котором врач выступает в роли компетентного эксперта-профессионала, предоставляет релевантную информацию и осуществляет выбранное самим больным лечебное вмешательство.

Инъекционная форма — «лекарственная форма» для инъекционного введения. Может быть жидкой, а может быть в герметичной «ампуле» или «флаконе» в виде порошка. Главное — стерильность.

Кажущийся объем распределения — объем, в котором было бы равномерно распределено всё введённое вещество, если бы оно имело ту же концентрацию, что и в плазме крови.

Кентомания — патологическое пристрастие больного к инъекциям; больному совершенно безразлично, какой медикамент ему вводится.

Клиренс — доля биологической жидкости с лекарственным препаратом, полностью очищаемая от него за единицу времени.

Кома — состояние глубокого нарушения сознания, характеризующееся угнетением функций ЦНС, нарушением регуляции жизненно важных центров в головном мозге, отсутствием реакции на внешние раздражители, рефлексов, чувствительности, активных движений.

Комплаенс — согласие пациента следовать рекомендациям врача.

Кумуляция (накопление) — постепенное увеличение концентрации вещества до максимума («выход на плато») при его многократном введении.

Лекарственная несовместимость — токсичность, возникающая в результате комбинированного действия препаратов в «терапевтических дозах».

Лекарственная форма — состояние «лекарственного препарата», делающее его удобным для применения. Включает в себя «биологически активную субстанцию», «наполнитель» и часто «стабилизатор».

Лекарственный паркинсонизм — «побочные эффекты» в виде экстрапирамидных расстройств. Характерны для длительного применения классических «нейролептиков».

Лекарственный препарат (лекарственное средство) — химическое средство лечения в виде определенной «лекарственной формы», юридически разрешённое для применения с целью лечения.

Лекомания (син. фармакофилия) — патологическое пристрастие больного к употреблению лекарств.

Мазь — «мягкая» «лекарственная форма» для наружного применения.

«Малые» антиконвульсанты — «противосудорожные средства», используемые также для лечения аффективных расстройств.

Медиатор (трансмисмитер) — вещество, выделяемое нейроном для передачи сигнала на следующую, нервную или исполнительную, клетку.

Миорелаксанты (н-холинолитики) — препараты, действующие на иннервацию скелетных мышц, блокирующие холинергическую нервно-мышечную передачу и таким образом приводящие к мышечному расслаблению (миорелаксации) и обездвиживанию.

Нагрузочная (ударная) доза — начальная высокая доза, выводящая вещество на «терапевтический диапазон» сразу, а не путем накопления.

Наркомания (токсикомании) — заболевания, характеризующиеся патологическим влечением к различным психоактивным веществам, развитием зависимости и толерантности к ним, выраженными медико-социальными последствиями.

Наркотики — общее название психоактивных веществ, лекарственных и нелекарственных, способных вызвать наркоманию. Определяются критериями: 1) медицинским (специфическое стимулирующее, седативное, галлюциногенное и т. д. действие на ЦНС, приводящее к его немедицинскому применению); 2) социальным (немедицинское применение приобретает социальное значение); 3) юридическим (средство специальной инстанцией признано наркотическим и включено в список наркотических средств).

Наркотическая зависимость — специфическое изменение состояния организма в результате повторных приёмов «психоактивного вещества», когда это вещество становится необходимо организму и он не в состоянии обходиться без этого вещества. Такая зависимость приводит к «наркомании» или «токсикомании».

Наркотические анальгетики — лекарственные средства, обладающие анальгетическим, снотворным и противокашлевым действием. Активизируют систему так называемого внутреннего подкрепления. Их эффект субъективно не ощущается. При многократном применении развиваются «толерантность» и «зависимость». Ими злоупотребляют как «наркотиками». Официально относятся к «Нейротропным средствам» (Класс 2), большинство принадлежит к группе «Опиоидов, их аналогов и антагонистов». Наиболее известен «морфин».

Наркотическое опьянение — особое состояние психики после однократного воздействия «наркотического средства», характеризующееся беспричинным удовольствием, ощущением радости, вседоступности и всевозможности, огромных перспектив, повышенным оптимизмом, т.е. эйфорией.

Наркотическое средство (наркотик) — вещество или химическое средство, которое благодаря специфическому воздействию на ЦНС может применяться с немедицинскими целями, это немедицинское использование приобрело социальную значимость, и это средство включено в «Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».

Начальная концентрация вещества — реальная концентрация вещества сразу после внутривенного введения.

Нейролептики (антипсихотические средства) — класс «психотропных препаратов», нормализующих психику, т.е. способных уменьшить психотические нарушения, маниакальные возбуждения, оказывающие общеуспокаивающий эффект и как «побочное действие» вызывающие соматические изменения.

Нейрофармакология — наука, изучающая закономерности воздействия веществ на нервную систему.

Ненаркотические анальгетики — лекарственные средства, обладающие анальгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим действием, но не оказывающие влияния на функциональное состояние мозга. Их эффект субъективно не ощущается. Официально выделены в самостоятельный класс 3. «Ненаркотических анальгетиков, включая нестероидные и другие противовоспалительные средства». Наиболее известные представители — «аспирин» и «анальгин».

Неспецифическая мишень «лекарственного средства» — химические и морфологические системы, с которыми препарат связывается, но не оказывает действия, т.е. выводится из эффекта (например, «депонируется»).

Ноотропы — «лекарственные средства», улучшающие когнитивные функции мозга, особенно как-либо нарушенные.

Ноэтики — «лекарственные средства», оптимизирующие высшие функции мозга как в норме, так и при различных патологиях («ноотропы», «психостимуляторы»), препараты, не относящиеся к какому-либо классу фармакологических средств, — витамины, церебральные вазодилататоры, т.е. средства, улучшающие мозговое кровоснабжение, адаптогены и др.

Нормотимики — средства, регулирующие аффективные проявления и обладающие профилактическим действием при фазно и приступообразно протекающих аффективных психозах.

Общая фармакология — часть фармакологии, изучающая общие закономерности взаимодействия веществ с организмом.

Общие анестетики (наркотические средства) — «лекарственные средства», приводящие к потере чувствительности во всем организме (т.е. к «общей анестезии»), в отличие от «местной анестезии». Параллельно наступает «наркотический сон», а при достаточно больших дозах даже останавливается дыхание.

Опьянение — состояние, возникающее вследствие острой интоксикации нейротропными средствами и характеризующееся комплексом характерных психических, вегетативных и соматоневрологических расстройств.

Открытых дверей система — режим в психиатрических лечебных учреждениях, при котором психически больные пользуются свободным выходом из отделения, с территории больницы.

Парентеральный путь введения — введение лекарственного препарата, минуя пищеварительный тракт.

Патогенез — это совокупность последовательных процессов, определяющих механизмы возникновения и течения болезни.

Педиатрическая фармакология — фармакология, изучающая действие веществ на детей.

Плацебо-эффект — изменение в физиологическом или психологическом состоянии субъекта, вызываемое приемом плацебо — безвредного препарата, назначенного под видом какого-либо лекарственного средства.

Плацентарный барьер — морфофункциональная система, образуемая плацентой и отделяющая эмбрион или плод от тканей родителя; регулирует обмен веществами между потомством и родителем; любая стенка капилляра, через которую должно пройти вещество.

Побочный эффект — нетоксическое, но и нетерапевтическое действие вещества в «терапевтической дозе»; дополнительный эффект.

Поддерживающая доза — «доза», которая поддерживает стационарный уровень вещества (обычно наименьшая «эффективная доза»).

Поддержка — один из четырех компонентов сотрудничества врача и больного, состоящий в стремлении врача быть полезным больному, в демонстрации ему, что жалобы его в данной ситуации естественны, а просьбы — законны и обоснованны.

Позиция психотерапевта — ролевые стратегии, принимаемые психотерапевтом (врачом) во взаимодействии с пациентами, ведущими параметрами которых являются авторитарность - партнерство, эмпатичность - нейтральность, директивность - недирективность.

Политоксикомания — «злоупотребление» двумя и больше ненаркотиками, т.е. веществами, пока не включёнными в «Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».

Прекурсоры наркотических средств — это вещества, которые могут быть применены для промышленного или кустарного изготовления наркотических средств и психоактивных веществ.

Пролекарства — лекарственные препараты, представляющие собой предшественники биологического вещества и таким образом усиливающие естественный синтез этого вещества и как следствие повышающие эффект, вызываемый этим веществом.

Противоэпилептические (противосудорожные) средства — препараты, обладающие противосудорожной активностью. Применяются при лечении эпилепсии, для подавления судорожных приступов различного характера и профилактики судорожной активности.

Прямой «синергизм» — «синергизм», возникающий в результате «комбинированного действия» веществ на один и тот же субстрат.

Психоактивное вещество — вещество, обладающее избирательным действием на центральную нервную систему, способное при однократном приеме вызвать эйфорию или другой, желательный с точки зрения потребителя эффект.

Психодизлептики — вещества, продуцирующие расстройства — иллюзии, галлюцинации, нарушения мышления, деперсонализацию, состояние эйфории; в нашей стране в качестве лекарственных средств не используются.

Психостимулирующие средства — лекарственные средства, избирательно стимулирующие психическую деятельность, временно повышая работоспособность, уменьшая чувство усталости и сонливость, улучшая настроение.

Психотропные вещества (средства) — это вещества или химические средства, оказывающие воздействие на психику и включенные в «Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».

Психофармакология — раздел фармакологии и психиатрии, изучающий действие лекарственных средств на психику, разрабатывающий методы лекарственной терапии психических заболеваний.

Резистентность — свойство устойчивости организма против тех или иных патогенетических факторов.

Рецепт — письменное обращение специалиста-медика в аптеку об отпуске «лекарственных препаратов».

Седативные средства — лекарственные средства, оказывающие общее успокаивающее действие на центральную нервную систему (препараты валерианы, бромиды, барбитураты в малых дозах, транквилизаторы).

Семейный (родительский) плацебо-эффект — воздействие положительной или отрицательной оценки изменений состояния пациента, получающего «плацебо», членами семьи, родителями.

Серотониновый синдром — возможное нарушение, обусловленное усилением серотонинергической активности при действии «лекарственных средств» и проявляющееся в спутанности сознания, нарушениях сердечно-сосудистой деятельности, повышении температуры, желудочно-кишечных расстройствах.

Симуляция — нарочитое поведение, высказывания с целью изобразить какое-либо заболевание или отдельные патологические симптомы.

Синергизм — усиление действия хотя бы одного из веществ, применяемых комбинированно.

Синпсихалгия — возникновение болевого приступа под влиянием эмоций, возникающих при наблюдении причиняющих боль процедур и исследований.

Сложное «плацебо» — «плацебо», содержащее дополнительные ингредиенты, имитирующие качества и «побочные эффекты» замещаемого препарата.

Совещательная модель сотрудничества врача и больного — их взаимодействие, при котором врач выступает в роли друга (учителя), в процессе доверительного обсуждения больным осознанно выбирается наиболее оптимальное в сложившейся ситуации лечебное вмешательство.

Специфическая мишень лекарственного средства — рецептор, фермент, ген, взаимодействие с которыми обеспечивает эффект препарата.

Терапевтический диапазон вещества — разница между максимальной и минимальной концентрациями вещества между его двумя последовательными введениями.

Токсикомания — болезненные состояния, характеризующиеся влечением и привыканием к приему лекарственных средств и других веществ, не относимых к наркотическим. Характеризуются хронической интоксикацией, наличием синдромов психической и физической зависимости.

Токсический «эффект» — действие вещества, связанное с ухудшением функционирования каких либо систем или органов.

Толерантность — состояние адаптации к наркотическим или другим психоактивным веществам, характеризующееся уменьшенной реакцией на введение того же количества вещества, когда для достижения прежнего эффекта требуется более высокая доза препарата.

Транквилизаторы (анксиолитики) — это лекарственные препараты, избирательно подавляющие эмоциональную напряжённость, уменьшающие тревожность, страх, снижающие психический стресс.

Тревожное отношение к болезни — тип психологического реагирования на заболевания, который характеризуется непрерывным беспокойством, мнительностью, поиском новых способов лечения и авторитетов, интересом к объективным данным о болезни.

Трициклические антидепрессанты — препараты, молекула которых представляет собой три цикла и линейную цепочку, отходящую от центрального кольца. Некоторые из них тормозят «обратный захват» как «норадреналина», так и «серотонина», другие — преимущественно «норадреналина», третьи — «серотонина».

Фармакогенетика — область фармакологии, изучающая зависимость эффекта от наследственных факторов.

Фармакодинамика — область фармакологии, изучающая эффективность вещества, препарата.

Фармакодинамический тип взаимодействия — изменение эффекта хотя бы одного из веществ при их комбинированном применении вследствие воздействия другого вещества на механизм действия первого.

Фармакокинетика — область фармакологии, изучающая всасывание вещества, его распределение, метаболизм и выведение.

Фармакокинетический тип взаимодействия — изменение эффекта хотя бы одного из веществ при их комбинированном применении вследствие влияния на его кинетику другого вещества.

Фармакологическая несовместимость — биологическая несовместимость комбинированного применения веществ, ведущего к потере или изменению фармакологического эффекта хотя бы одного из веществ.

Фармакопсихиатрия — направление в психиатрии, изучающее действие психотропных средств на проявления психических болезней и нормальную психическую деятельность.

Фармацевтическая несовместимость — химическая несовместимость веществ, применяемых одновременно, изготавливаемых или хранящихся совместно, что ведёт к химическим изменениям хотя бы одного из веществ.

Фармацевтический комитет МЗ РФ — подразделение Министерства здравоохранения РФ, в котором в частности оценивается готовность исследуемого вещества или лекарственной формы для клинических испытаний, дается

разрешение на регистрацию и выпуск лекарственного препарата для практического применения.

Фильтрация — механизм проникновения вещества в организм через поры мембран, в том числе при энтеральном пути введения лекарства.

Хронофармакология — область фармакологии, изучающая зависимость фармакологического эффекта от времени года и суток, влияние на фармакологический эффект биологических часов.

Экспериментальная фармакотерапия — оценка активности исследуемого вещества на экспериментальных моделях патологий, при которых предполагается использовать вещество как лекарство.

Эпизод — форма течения психических расстройств, характеризующееся быстрым началом и окончанием, без видимых предвестников, сопровождается обычно амнезией пережитого.

Ятрогения — психогенные расстройства, возникающие после общения с врачом вследствие деонтологических ошибок.

Ятроплацебогенез — влияние врача на «плацебо»-реакции больного.

Ятросоматопатия — один из вариантов патогенного воздействия медиков: ущерб телесному здоровью больного наносится неправильным назначением лекарств, необоснованно проводимыми инструментально-лабораторными исследованиями либо вследствие ненужной или неправильно проведенной операции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алимов Н.К. Рациональность применения лекарственных средств при лечении шизофрении // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2025. №1. С. 69-72.
2. Алифоренко А.Е., Хазанов В.А., Ларченко В.В., Быков В.В., Юдина П.Д., Демьянова А.А. Сравнительная эффективность и переносимость клозапина немедленного высвобождения (АЗАЛЕПТИН®) и клозапина пролонгированного высвобождения (Азалептин® ретард) у пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии // Современная терапия психических расстройств. 2025. №2. С. 2–10.
3. Анохина Р.А., Тиханов В.И., Симонова Н.В., Войцеховский В.В. Лекарственные средства, влияющие на центральную нервную систему стимулирующего типа действия: учебное пособие. – Благовещенск: Амурская ГМА, 2022. 153 с.
4. Антипсихотики (фармакология и клиническое применение): учебное пособие. – СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014. 40 с.
5. Арана Д., Розенбаум Д. Руководство по психофармакотерапии. М.: Бинном, 2001. 221 с.
6. Арльт А.В. Роль адаптогенов в фармакотерапии астенических состояний // Научной лидер. 2022. №19. С. 64-66.
7. Аронов П.В., Никифоров И.А., Тевосян Л.Г., Бельская Г.Н., Сахарова Е.В., Истомина В.В., Ливанов А.С., Лось Д.П. Общие вопросы психофармакологии. - М.: 2023. 59 с.
8. Архипов В.В., Чебаненко Н.В., Медная Д.М., Манцеров К.М. Современные подходы к оценке эффективности и безопасности применения ламотриджина при лечении эпилептических синдромов, ассоциированных с фокальными приступами, у детей и подростков // Безопасность и риск фармакотерапии. 2023. Т. 11. №3. С. 348–360.
9. Асадуллин А.Р., Бомов П.О., Богод Ю.А., Применение антипсихотиков третьего поколения в сочетании с клозапином при терапии резистентной шизофрении // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2025. Т. 59. №2. С. 114-121.
10. Барденштейн Л.М. Основы психофармакотерапии: учебное пособие для студентов медицинских ВУЗов /Л.М. Барденштейн, Я.М. Славгородский, А.В. Молодецких, Г.А. Алешкина; Московский гос. медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова. – Москва: РИО МГМСУ. 110 с.
11. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Применение психотропных препаратов в общей медицине // Психиатрия и психофармакотерапия. 2024. №1. С. 4–15.
12. Бизунок Н.А., Гайдук А. В. Антидепрессанты: учебно-методическое пособие. – Минск: БГМУ, 2017. 26 с.
13. Бойко Е.О., Ложникова Л.Е., Зайцева О.Г. Дифференцированные подходы к диагностике и терапии психических расстройств при сосудистых забо-

леваниях головного мозга»: учебно-методические рекомендации. Краснодар, КубГМУ, 2019. 45 с.

14. Ветошкин С.В. Современный опыт применения типичных нейролептиков и психореабилитационных мероприятий при лечении шизофрении (обзор литературы) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2025. №2. С. 23–33.

15. Воронина Т.А. Когнитивные нарушения и ноотропные препараты: механизм действия и спектр эффектов // Нейрохимия. 2023. Т. 40. №2. С. 121 – 131.

16. Голенков А.В. Основы психиатрии: синдромы и психотропные средства: учебное пособие. Чебоксары: Изд-во Чувашского университета, 2019. 104 с.

17. Головкин А.И., Батоцыренова Е.Г., Комов Ю.В., Хальчицкий С.Е., Кашуров В.А. Обзор лекарственных препаратов для коррекции нарушений ЦНС, развившихся в результате действия нейротоксикантов // Фармакология. 2022. №25. С. 385 – 419.

18. Гольман И.А. Клинико-психологическая методика интегративной психотерапии при тревожных, тревожно-депрессивных и невротических расстройствах // Человеческий капитал. 2022. №4(160). С 89 – 114.

19. Девликамова Ф.И., Хайбуллина Д.Х., Максимов Ю.Н., Кадырова Л.Р. Тревожные расстройства в общей клинической практике // Медицинский совет. 2023. Т. 17. №6. С. 95-102.

20. Демьянов Г.В., Лихтерман Б.Л. Изучение советскими учеными зарубежного опыта в области психофармакологии и психофармакотерапии в 1950-е-1960-е гг. // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2025. № 3. С. 120 - 125.

21. Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы. Сборник методических рекомендаций / сост. Н.В. Семенова, под общей редакцией Н.Г. Незнанова. Выпуск 6. — СПб.: Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2023. 536 с.

22. Дороженко И.Ю., Йович С., Крючкова М.В. Соматизированные и соматоформные расстройства в общей медицинской практике // Психиатрия и психофармакотерапия. 2025. №2. С. 9–14.

23. Дюкова Г.М. Современные алгоритмы диагностики и терапии функциональных неврологических расстройств // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2022. №2. С. 43–48.

24. Евсегнеев Р.А., Евсегнеева Е.Р. Побочные эффекты антидепрессантов: учебно-методическое пособие. – Минск: БелМАПО, 2023. 37 с.

25. Евсегнеева Е.Р. Психофармакотерапия психических и поведенческих расстройств детского возраста с позиций доказательной медицины: учебно-методическое пособие. – Минск: БелМАПО, 2023. 24 с.

26. Егоров А.Ю. Возрастная наркология. - СПб.: Дидактика Плюс, М.: Институт общегуманитарных исследований, 2002. 272 с.

27. Залевский Г.В., Зинченко Ю.П., Козлова Н.В. Введение в профессию (Клиническая психология): учебное пособие. – Томск: Томский государственный университет, 2012. 240 с.

28. Казакул И.Г., Смирнова С.В. Психиатрия и психофармакология: сборник учебно-методических материалов для специальности 37.05.01 Клиническая психология. – Благовещенск: Амурский государственный университет, 2017. 67 с.
29. Казенных Т.В., Бохан Н.А. Фармакотерапия и психотерапевтическая коррекция в комплексной терапии больных эпилепсией с психическими расстройствами // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 1. С. 2 – 11.
30. Калашникова А.А. Психология в медицинской практике // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2018. Vol. 8. No.1. P. 30–30.
31. Кинкулькина М.А., Аляутдин Р.Н. Шесть вопросов о главном: поиск новых мишеней и вызовы персонализированной терапии психических расстройств // Безопасность и риск фармакотерапии. 2025. Т. 13. №4. С.365-369.
32. Клименко Т.В., Шагиахметов Ф.Ш., Корчагина Г.А. и др. О возрождении применения галлюциногенов в психиатрии и наркологии. Часть 1 // Вопросы наркологии. 2024. Т. 36. № 1. С. 5–46.
33. Клиническая психофармакогенетика под ред. Р.Ф. Насыровой, Н.Г. Незанова.— СПб: Издательство ДЕАН, 2019. 405 с.
34. Клиточенко Г.В., Малюжинская Н.В., Щеглова О.М., Касимовская О.Н. Применение ноотропных препаратов в педиатрии // Лекарственный вестник. 2017. Т. 11. №4(68). С. 15 – 19.
35. Кора Н.А. Наркология: сборник учебно-методических материалов для специальности 37.05.01 Клиническая психология. – Благовещенск: Амурский государственный университет, 2017. 39 с.
36. Корабельникова Е.А., Яковлева Е.В. Паническое расстройство и нарушения сна // Медицинский совет. 2024. Т. 18. №12. С. 62–69.
37. Косарев В.В., Бабанов С.А. Клинико-фармакологические подходы к применению ноотропов при неврологических заболеваниях // Эффективная фармакотерапия. 2010. №2. С. 16–21.
38. Костюкевич Я.В. Влияние напитков, содержащих кофеин, на изменение артериального давления у людей разных возрастных групп // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сб. науч. ст. XVI Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых, г. Гомель, 22–23 мая 2024. Т. 3. С. 140–143.
39. Котов А.С. Невротические расстройства. Учебное пособие. – М.: МОНИКИ, 2011. 19 с.
40. Лайша Д.Ю. Расстройства личности: учебно-методическое пособие. – Минск: БГМУ, 2022. 28 с.
41. Литвинов Сергей Алексеевич. Нейрофармакология: Учебное пособие для студентов факультета клинической психологии. – Курск, ГОУ ВПО КГМУ, 2010. 168 с.
42. Лутова Н.Б., Макаревич О.В. Бремя семьи и вовлеченность родственников в процесс лечения пациентов шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2020. Т. 30. № 2. С. 31–36.

43. Любин Г.С. Атипичные нейролептики: проблемы и перспективы применения // Медицинские новости. 2018. №11. С. 3–6.
44. Мазо Г.Э. Нормотимики в лечении терапевтически резистентных депрессий: противорезистентная терапия или влияние на скрытую биполярность? // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. 2014. №3. С. 91–96.
45. Малин Д.И., Медведев В.М. Клиническая наркология в схемах, таблицах и рисунках: учебное пособие. — 4-е изд. — М.: Вузовская книга, 2013. 172 с.
46. Минакина Л.Н. Психофармакология в подготовке клинического психолога. В сборнике: Актуальные вопросы здоровья населения и развития здравоохранения на уровне субъекта Российской Федерации. Материалы Всероссийской научно-практической конференции (с международным участием), посвященной 100-летию кафедры общественного здоровья и здравоохранения ИГМУ (1924-2024). В 2-х томах. Иркутск, 2024. С. 134–136.
47. Мирошниченко Л.Д. Наркотики и наркомания. Энциклопедический словарь.– М.: Издательство «Перо», 2014. 404 с.
48. Михайлова З. Занозин А., Бычкова Е. и др. «Маски» синдрома отмены психостимуляторов в практике терапевта // Врач. 2019. №30(12). С. 56–59.
49. Могутина А.Б., Козонова А.А., Ванчугова Н.Н. Влияние систематического употребления кофеина на выработку тормозных нейромедиаторов // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Екатеринбург, 17-18 мая 2022 г.
50. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рывкин П.В., Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике // Современная терапия психических расстройств. 2019. № S1. С. 2 – 33.
51. Мосолов С.Н. и др. Депрессивные расстройства и их фармакотерапия в рутинной клинической практике // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023. Т. 15. №5. С. 54–64.
52. Наркология и психофармакология: наглядные материалы к курсу N29 лекций для студентов, обучающихся по специальности «Психология» / сост. А.И. Горбачев. – Минск: БГУ, 2013. 70 с.
53. Нейролептики, транквилизаторы, седативные средства: учебное пособие для самостоятельной работы студентов / сост.: Л.А. Усов, Г.З. Суфианова, Л.Н. Минакина; ГОУ ВПО ИГМУ Росздрава – Иркутск, 2010. 49 с.
54. Никитина Е.В., Поздеева А.Н., Голенков А.В. Использование нормотимиков в амбулаторной психиатрической практике // Наукосфера. 2024. №6(1). С. 72 – 75.
55. Основы регулирования медицинской и фармацевтической деятельности, связанной с обращением наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров: учебное пособие / Сост.: В.А. Катаев, О.И. Уразлина, А.А. Федотова, Г.Р. Иксанова, В.В. Петров. – Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2016. 223 с.

56. Особенности нейротрофической терапии в детском и подростковом возрасте. Методические рекомендации. Учреждение разработчик: ГКУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы». 2013. 31 с.
57. Петелин Д.С., Аведисова А.С., Иващенко Д.В., Медведев В.Э., Менделевич В.Д., Сиволап Ю.П., Усов Г.М. Актуальные проблемы диагностики и терапии обсессивно-компульсивного расстройства // Современная терапия психических расстройств. 2024. № 4. С. 67–75.
58. Петрюк П.Т. Принципы психофармакотерапии в психиатрии: основные особенности современного этапа развития психофармакотерапии. Сообщение 1. Психічне здоров'я. 2008. №3–4. С. 77–83.
59. Платова А.И., Баймеева Н.В., Кузьмин И.И. Антидепрессанты: состояние и перспективы // Тенденции развития науки и образования. 2022. С. 59 – 66.
60. Попов М.Ю., Козловский В.Л. Антидепрессивная терапия при депрессивных и тревожных расстройствах, коморбидных соматической патологии: учебное пособие М. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, 2015. 58 с.
61. Порошина Е.Г. Небензодиазепиновые анксиолитики в практике терапевта: учебно-методическое пособие. – СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2019. 36 с.
62. Психиатрия и психология: Терминологический словарь/ Сост. А.В. Голенков; Чувашский университет. Чебоксары, 2006. 56 с.
63. Психиатрия: национальное руководство / гл. ред.: Ю.А. Александровский, Н.Г. Незнанов. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1008 с.
64. Психофармакотерапия в психиатрической клинике. Пособие для студентов лечебного, педиатрического и медикопсихологического факультетов, интернов, клинических ординаторов и врачей психиатрического профиля / Е.Г. Королева и другие - Гродно: УО «ГрГМУ», 2008. 136 с.
65. Романов А.С., Шарахова Е.Ф. Медико-социальные аспекты эпилепсии // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2023. №3. С. 80 – 103.
66. Руководство по психиатрии. В 2 томах. Т.1/ А.С. Тиганов Р. др.; Под ред. А.С. Тиганова. — М.: Медицина, 1999. 712 с.
67. Руководство по психофармакотерапии. Джордж Арана, Джеральд Розенбаум, 2004.
68. Самохвалов В.П. Психиатрия. Учебное пособие для студентов медицинских вузов, Феникс, 2002. 324 с.
69. Сиволап Ю.П. Галлюциногены: особый класс психоактивных веществ? // Неврологический вестник. 2017. Т. XLIX, Выпуск 2. С. 75 —77.
70. Сиволап Ю.П. Антипсихотики: лечение шизофрении и другие терапевтические возможности // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. №119(10). С. 74–78.

71. Сирота Н.А., Ялтонский В.М. Профилактика наркомании и алкоголизма: Учебное пособие для студентов высших учебных заведений. — М.: Издательский центр «Академия», 2003. 176 с.
72. Скворцов В.В., Скворцова Е.М. Современная фармакотерапия шизофрении // Аллея науки. 2025. Т. 1. № 11(110). С. 414-417.
73. Соколова Л.П., Старых Е.В. Астенический синдром в общетерапевтической практике // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. Т. 122. №4. С. 44–51.
74. Соляник М.А., Кидяева А.В., Снедков Е.В. Глоссарий психиатрических терминов: учебное пособие. — СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2014. 64 с.
75. Сорокина Ю.А., Мосина А.А., Пахомова Ю.М., Занозин А.В. Медико-биологические и потенциальные терапевтические аспекты использования препарата лития карбоната // Психиатрия. 2022. Т. 20. №2. С. 109–116.
76. Сорокина Ю.А., Мосина А.А., Пономарев Н.А., Ловцова Л.В., Занозин А.В. Сравнение ответа на фармакотерапию нейролептиками разных поколений у пациентов с шизофренией // Международный научно-исследовательский журнал. 2022. Т. 2. №2(116). С. 149-155.
77. Сушко Н.Г. Нарциссизм и нарциссическое расстройство личности // Ученые заметки ТОГУ, 2024. Том 15. №1. С. 180 – 186.
78. Тиганов А.С. Экзогенно-органические психические заболевания <https://ncpz.ru/lib/54/book/31/chapter/14?ysclid=m12h5lyhpy853364386>
79. Трофимов С.С. Нейрофармакология для психологов. М.: ФГБОУ ВО МГППУ, 2018. 388 с.
80. Усанова, Т.А. и др. Современные методы лечения эпилепсии // Международный научно-исследовательский журнал. 2024. №11(149). С. 40.
81. Усов Г.М. Безопасность антипсихотической терапии как условие достижения стабильной ремиссии при шизофрении // Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы. 2022. С. 221-224.
82. Усюкина М.В., Лаврущик М.В. Структурно-динамические особенности психоорганического синдрома при эпилепсии // Психиатрия. 2025. Т. 23. №1. С.70–80.
83. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б., Ильина Е.С. Современные подходы к терапии невротических расстройств // Психическое здоровье 2021. №5. С. 43-60.
84. Фофанова Ю.С., Никифоров И.А., Костюк Г.П., Приятель В.П., Бурыгина Л.А., Белова М.Ю. «Классификация, диагностика и психофармакотерапия биполярного аффективного расстройства». - М.: 2020. 38 с.
85. Частная психиатрия: учебно-методическое пособие / Т.С. Петренко, К.Ю. Ретюнский, С.И. Ворошилин, С.И. Богданов, А.А. Прокопьев; ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. — Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2018. 132 с.

86. Чеховская М.В. Нейрофармакология: систематика психотропных средств, основные клинические и побочные эффекты: Учебное пособие. – Владивосток: Морской государственный университет, 2007. 25 с.
87. Чинарев В.А., Малинина Е.В. Первый психотический эпизод: клинико-диагностические аспекты и терапевтические подходы // Доктор.Ру. 2024. Т. 23. №7. С. 102–112.
88. Чугунков П.И. Правовые проблемы использования ноотропов // Молодой ученый. 2017. №17.1 (151.1). С. 31-33.
89. Шабанов П.Д. Истоки и предпосылки создания концепции ноотропов // Нейрохимия. 2023. Т. 40. №2. С. 121 – 131. С. 101 – 107.
90. Шагиахметов Ф.Ш., Шайдеггер Ю.М., Клименко Т.В. и др. О возрождении применения галлюциногенов в психиатрии и наркологии: часть 2 // Вопросы наркологии. 2024. Т. 36, № 4. С. 55–111.
91. Шайдукова Л.К. Наркомании: этиопатогенез, клиника, лечение, реабилитация: учебное пособие; Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Казань: Казанский ГМУ, 2022. 96 с.
92. Шишковская Т.И., Леонова А.В., Петрова Н.Н. Расстройства личности: от исторических аспектов к современным представлениям // Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2025. Т. 59. №4. С. 37–44.
93. Leichsenring F., Fonagy P., Heim N. et al. Borderline personality disorder: a comprehensive review of diagnosis and clinical presentation, etiology, treatment, and current controversies // World Psychiatry. 2024. №23. P. 4–25.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение	5
Глава 1. Общие вопросы психофармакологии	9
Глава 2. Психотропные вещества: классификация, свойства, возрастные особенности, побочные эффекты и осложнения	29
Глава 3. Нейролептики (антипсихотики)	59
Глава 4. Транквилизаторы	69
Глава 5. Антидепрессанты	79
Глава 6. Нормотимики	94
Глава 7. Ноотропы	99
Глава 8. Психостимулирующие средства	107
Глава 9. Психодизлептики	115
Глава 10. Психофармакотерапия неврозов и расстройств личности	125
Глава 11. Психофармакотерапия аффективных расстройств	138
Глава 12. Психофармакотерапия органических поражений центральной нервной системы и эпилепсии	142
Глава 13. Психофармакотерапия шизофрении	152
Заключение	159
Тестовые задания по дисциплине «Психофармакология»	169
Ответы на тестовые задания по дисциплине «Психофармакология»	184
Глоссарий основных терминов, понятий и определений	185
Список литературы	196

Подписано к печати 20.02.2026
Сдано в набор 24.02.2026
Формат бумаги А5 – 60х90 1/16
Тип гарнитуры “Times New Roman ”.
Объем 12,7 усл.печ.л.
Тираж 300 экз.
Отпечатано в типографии
«Канцлер»



Бисалиев Рафаэль Валерьевич – доктор медицинских наук, врач-психиатр, профессор кафедры «Общая и клиническая психология», Образовательное частное учреждение высшего образования «Московская международная академия», Master of Arts in International Relations, преподаватель английского языка.

Автор 300 научных публикаций по психиатрии, психологии, кадровому менеджменту в международных компаниях и педагогике, 10 монографий, 15 учебных пособий.

Под непосредственным научным руководством защищены четыре кандидатские диссертации по специальностям «Психиатрия» и «Медицинская психология».

Член редакционной коллегии журналов:

- Clinical Case Reports and Clinical Study
- Экономика и безопасность
- Вестник Московской международной академии
- Научная матрица
- Universum: медицина и фармакология
- Флагман науки
- Вестник Кыргызстана

Индекс цитирования – 727, Индекс Хирша – 13.

Круг научных интересов: суицидальное и агрессивное поведение человека, химические и нехимические зависимости, социально-психологические аспекты социального сиротства, теория и методика преподавания иностранных языков, культурология.

Лучший врач-психиатр-нарколог Российской Федерации (2021).

Лучший врач-психиатр-нарколог Республики Татарстан (2021, 2023, 2025).