

Федеральное агентство морского и речного транспорта

Морской государственный университет
имени адмирала Г. И. Невельского

Кафедра психофизиологии и психологии труда в особых условиях

**НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ:
СИСТЕМАТИКА ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ,
ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**

Учебное пособие

Рекомендовано методическим советом
Морского государственного университета
В качестве учебного пособия для студентов
Специальности 0204, 0313 направление 5210

Составила М. В. Чеховская

Владивосток
2007

УДК 615.015: 159.922

Чеховская М. В. Нейрофармакология: систематика психотропных средств, основные клинические и побочные эффекты: Учеб. пособие. – Владивосток: Мор. гос. ун-т, 2007. – 25 с.

В пособии освещена психофармакология как наука изучающая действие психотропных веществ на центральную нервную систему. Отражены основные принципы биологической терапии психических расстройств, классификация психотропных средств, механизмы воздействия на психическое состояние человека, побочные эффекты, возникающие при применении лекарственных препаратов. Учебное пособие предназначено для студентов базового факультета, обучающимся по специальностям «Психология», «Социальная педагогика».

Рецензенты:

Т. М. Федченко, д-р мед. наук

С. Н. Калиниченко, д-р мед. наук

© Чеховская М. В., 2007

© Морской государственный университет
им. адм. Г. И. Невельского, 2007

ВВЕДЕНИЕ

Психофармакотерапия в настоящее время является наиболее распространенным в мире методом лечения душевных заболеваний. В отличие от других методов биологической терапии она носит действительно массовый и повседневный характер.

По данным 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.

1. ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Значительный прогресс наблюдается в области изучения биологических механизмов действия психотропных средств.

Классификации психотропных препаратов

Ранние классификации подразделяли все психотропные средства на

1. препараты затормаживающего (депрессанты, *психолептики*)
2. стимулирующего действия (антидепрессанты, *психоаналептики*).

В 50-х годах у многих препаратов были обнаружены новые клинические свойства: способность влиять на настроение, редуцировать галлюцинаторно-бредовую симптоматику, уменьшать тревогу, а также вызывать специфические соматоневрологические симптомы.

Учитывая сложность психосоциально-биологической природы психических заболеваний, психотропные средства, воздействуя на те или иные стороны психофизического состояния (прежде всего на эмоциональную сферу), помогают личности, укреплять ее компенсаторные резервы и возможности.

1.1. Свойства психотропных средств

1. 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.

2. общее антипсихотическое действие (Г.Я. Авруцкий, 1964)

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.

1. Так, **снижая**, синоптическую активность психотропные препараты могут вызывать антиманиакальное (нейролептики, соли лития) или антипсихотическое действие с затормаживающим компонентом вызывать развитие депрессии (седативные нейролептики, резерпин).

2. Напротив, **повышая** синоптическую активность, психотропные средства способны оказывать антидепрессивное действие и даже вызывать маниакальные состояния (антидепрессанты), оказывать психостимулирующие эффекты (амфетамины, некоторые нейролептики, дофаминергические стимуляторы).

3. избирательное антипсихотическое действие

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.

1.2. Современная классификация психотропных средств

Наиболее распространенная в настоящее время классификация психотропных средств, предложенная еще J. Delay, P. Deniker (1961), включает 3 больших класса:

1. психолептики,
2. психоаналептики
3. психодизлептики.

Психолептические средства оказывают успокаивающее, затормаживающее действие и включают в себя

- **нейролептики** – антипсихотики, большие транквилизаторы, редуцирующие психотическую симптоматику и психомоторное возбуждение (*галоперидол, хлорпромазин, сультириди др.*)

- **транквилизаторы** – оказывают успокаивающее, противотревожное и антифобическое действие, как при невротических состояниях, так и у здоровых людей (*диазепам, нитразепам, феназепам*).

Психоаналептические средства обладают возбуждающим, стимулирующим, активирующим, психоэнергизирующим действием и включают в себя

- **антидепрессанты**, способные нормализовать патологически сниженное настроение (*амитриптилин, флуоксетин, и др.*).
- **психостимуляторы**, вызывающие психомоторную активацию как у больных, так и у здоровых лиц. Последние включают в себя преимущественно симпатомиметические амины (амфетамин, метилфенидат, пипрадол и др.). Некоторые из них могут оказывать эйфоризирующий эффект и приводить к развитию зависимости. Психостимуляторы используются в виде короткого курса, в основном, при тяжелых астенических состояниях и нарколепсии.
- **нейрометаболические стимуляторы** или ноотропы, способные активизировать метаболизм и энергетические процессы в клетках головного мозга (*фенибут, пикамилон, пантогам и др.*).

Психодизлептики обладают психотомиметическим или психоделическим действием, т. е. способностью продуцировать психоз, и не имеют значения для терапии психических заболеваний (*Амид лизергиновой кислоты, псилоцибин, мескалин и др.*).

2. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

Современная терапия психических заболеваний исходит, прежде всего, психобиологической сущности расстройств.

1. До начала лечения необходимо детально обследовать больного и собрать всю доступную объективную и субъективную информацию о состоянии больного, доминирующей симптоматике, ее длительности, выявить ее связь с возможными психотравмирующими ситуациями, проанализировать особенности течения заболевания, наследственную отягощенность психическими расстройствами, характер терапии и реакцию на нее в предшествующих обострениях и т.д.

2. Поскольку психические нарушения часто сопутствуют тяжелым соматическим заболеваниям, необходимо провести тщательное физикальное обследование больного и, по возможности, сделать основные лабораторные анализы, ЭКГ и ЭЭГ. Нужно уделять внимание той патологии, которая может обостриться при применении определенного психотропного препарата (гипертрофия предстательной железы, глаукома, нарушения сердечного ритма, функции печени, почек, поджелудочной железы и т.д.).

План терапевтических мероприятий

Сразу после установления даже предварительного диагноза психическо-

го расстройства составляется **план терапевтических мероприятий**, который должен включать в себя четыре основные задачи:

- 1) быстрейшее купирование острой психопатологической симптоматики;
- 2) полное устранение психопатологической симптоматики (долечивание), стабилизация состояния и достижение ремиссии;
- 3) восстановление прежнего уровня психологической, социальной и трудовой адаптации (психотерапевтическая и социальная реабилитация);
- 4) предотвращение или снижение риска развития обострения или нового эпизода.

Критерии выбора лечения

Характер течения заболевания позволяет в наиболее общем виде определить базовый класс психотропных средств.

- Так, при шизофрении упор следует делать на нейролептическую терапию,
- при маниакально-депрессивном психозе – на антидепрессанты и нормотимики,
- при эпилепсии – на противосудорожные средства,
- при неврозах – на антидепрессанты, транквилизаторы,
- при нарушениях экзогенно-органической природы – на препараты нейрометаболического действия.

Побочные эффекты препаратов

Все побочные эффекты психотропных средств можно разделить на 3 группы:

1. зависимые от дозы;
2. независимые от дозы;
3. псевдоаллергические;
4. влияющие на психическую деятельность.

Прекращать лечение, необходимо плавно снижая дозу препарата. Это позволяет избежать появления эффектов "отмены" при применении транквилизаторов и антидепрессантов. Состояние больного **следует также оценивать** еще в течение 6–12 недель после полного окончания терапии.

Проблема терапевтической резистентности (устойчивость к действию препарата).

Формируется постепенно вследствие шаблонной, рутинной терапии, нарушения схемы лечения. Иногда резистентность связана с индивидуаль-

ными фармакокинетическими особенностями (например, плохой всасываемостью вследствие заболеваний желудочно-кишечного тракта).

3. НЕЙРОЛЕПТИКИ

3.1 Механизм действия и классификация

Синтез и последующее изучение в начале 50-х годов хлорпромазина (аминазин) открыли способность препарата вызывать "стремление ко сну и безучастность к окружающему без нарушений сознания".

В 1957 году дано психофизиологическое определение нейролептикам, включающее 5 признаков:

1. психолептическое действие без снотворного влияния;
2. купирование различных состояний психомоторного возбуждения;
3. способность редуцировать некоторые психозы (антипсихотическое действие);
4. способность вызывать характерные неврологические и нейровегетативные реакции;
5. преимущественное воздействие на подкорковые структуры мозга.
6. анальгезирующие и антиэметические свойства нейролептиков (угнетение рвотного центра),
7. содержания гормона роста и увеличение выработки гормона пролактина (нейроэндокринные побочные эффекты, включая галакторею и нарушение менструального цикла).

Механизм действия

Механизм действия связан, прежде всего, со специфической **дофаминб-локирующей активностью** – способностью блокировать постсинаптические дофаминергические рецепторы с компенсаторным усилением синтеза и метаболизма дофамина. А также имеется блокирующее воздействие на **мускариновые холинергические рецепторы**, которое приводит к возникновению паркинсоноподобной симптоматики. Блокировка **альфа-адренорецепторов** развивает гипотензивный эффект.

Классификация

Нейролептики соответственно их изостерической пространственной структуре могут быть разделены на 5 больших групп (1974):

1. фенотиазины и другие трициклические производные;
2. бутирофеноны и дифенилбутилперидиновые и или пиперазино-

- вые производные;
3. производные пиримидина и имидазолидинона;
 4. бензамиды;
 5. производные индола;
 6. резерпин и его аналоги.

Спектр клинической активности нейролептиков

1. Глобальное антипсихотическое действие – общая способность препарата равномерно редуцировать различные проявления психоза. Этот эффект, связан блокадой наиболее напряженных аффектов – страха, тревоги, растерянности, мании, депрессии и др. Редукция собственно психотической симптоматики (бред, галлюцинации, острые нарушения мышления и др.) происходит постепенно, в течение нескольких дней или недель терапии, но в острых случаях может протекать по типу резкого обрыва психоза.

2. Первичное седативное (затормаживающее) действие, обнаруживается уже в первые часы терапии и проявляется психомоторной заторможенностью явления,

Длительность терапии

1. Психомоторное возбуждение уходит, как правило, в первые дни терапии.
2. Устойчивый антипсихотический эффект обычно развивается через 3-6 недель лечения, после чего можно переходить к постепенному снижению дозы и подбору амбулаторной (поддерживающей) терапии.
3. При отсутствии эффекта в эти сроки следует проверить, действительно ли больной принимает таблетки (возможен переход к парентальному введению), или перейти к применению другого нейролептика, отличающегося по химической структуре.

Эффективность нейролептиков

Почти у 75% больных острой шизофренией через 6 недель применения нейролептиков психотическая симптоматика полностью редуцируется.

Побочные эффекты нейролептической терапии

Выделяют психические побочные эффекты:

1. Синдром психомоторной индифферентности (дневная сонливость, эмоциональное безразличие, вялость).
2. Заторможенные депрессии.
3. Делириозная симптоматика.

Неврологические побочные эффекты:

Паркинсоноподобный синдром (двигательная заторможенность, мышеч-

ная скованность, тремор, маскообразное лицо, шаркающая походка) и др. Злокачественный нейрорептический синдром (лихорадка, колебания сосудистого тонуса, тахикардия, бледность, профузный пот, спутанность сознания, ступор).

Эндокринные побочные эффекты (Аменорея, увеличение веса тела, нарушение регуляции температуры).

3. АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Антидепрессанты или тимоаналептики – группа препаратов с преимущественным воздействием на патологически сниженное настроение или депрессивный аффект. А также при психосоматических заболеваниях (синдром раздражения толстого кишечника, пептическая язва, бронхиальная астма, нейродермиты и др.), обсессивно-фобических расстройствах, панических атаках, нервной анорексии или булимии, нарколепсии, разнообразных болевых синдромах, вегето-диэнцефальных кризах, гиперкинетических нарушениях у детей, синдроме хронической усталости

Эйфоризирующим эффектом они не обладают, у здоровых лиц повышения настроения не вызывают.

Первое клиническое использование антидепрессантов в психиатрической практике относится к тому же периоду, что и нейрорептиков и началось с практически одновременного применения **ипрониазида**.

Механизм действия.

Большинство фармакологических эффектов антидепрессантов и их лекарственных взаимодействий происходит на уровне синаптической нейропередачи.

Ингибиторы МАО блокируют метаболические пути разрушения нейромедиаторов (норадреналина, серотонина, дофамина).

Трициклические антидепрессанты – их обратный захват (реаптейк) пресинаптической мембраной. Механизм реаптейка в норме предотвращает гиперстимуляцию рецепторов постсинаптической мембраны. Итогом этого в обоих случаях является повышение содержания свободных нейромедиаторов в синаптической щели, вследствие чего, продолжительность и интенсивность их возбуждающего воздействия на постсинаптическую мембрану повышается.

Не так давно появилась новая группа антидепрессантов, еще более избирательно блокирующих реаптейк серотонина. К ним, в настоящее время относятся: флувоксамин (феварин), флуоксетин (прозак), циталопрам (ципрамил), сертралин (золофт) и пароксетин (паксил).

На основании этих данных была сформулирована теория патогенеза развития депрессии, предполагающая дисбаланс серотонин-норадренергических систем мозга.

В последнее время обнаруживается все больше фактов прямого воздействия антидепрессантов и на дофаминергическую систему, участие которой в патогенезе депрессий долгие годы игнорировалось. Считается, что дофаминергическая система играет важную роль в регуляции моторной сферы и формировании поведенческих реакций.

Классификация антидепрессантов

К группе **антидепрессантов-седатиков** относятся амитриптилин доксерпин, миансерин и др.

К группе **антидепрессантов-стимуляторов** – ингибиторы МАО, включая моклобемид (аурорикс), дезипрамин и др.

Выделяют и промежуточную группу препаратов с более широким, **сбалансированным спектром** действия, которые характеризуются тропизмом как к тревожным, так и к заторможенным формам депрессий. К ним относятся мапротилин (лудиомил), пиразидол, дибензепин (новерил), мелитрацен (траусабун), кломипрамин (анафранил), тианептин (коаксил, стаблон), кароксазон, досулепин (протиаден), ноксиптилин (агедал). Эти антидепрессанты наиболее эффективны при размытых, недостаточно четко оформленных или полиморфных депрессивных синдром'ах, а также при неустойчивых состояниях с колебаниями глубины и структурных особенностей аффекта.

Клиническое применение.

По-прежнему, важен принцип применения антидепрессантов с седативными свойствами при тревожных депрессиях и со симулирующим (активирующим) действием – при заторможенных формах. Несоблюдение этого принципа может существенно снизить эффективность антидепрессивной терапии и даже привести к утяжелению состояния.

Например, применение стимулирующих антидепрессантов при сложных тревожно-бредовых синдромах или тревожных депрессиях может вызвать обострение психотической симптоматики, усилить тревогу, страх, психомоторную ажитацию, нарушение сна.

Важную роль в выборе терапии играет актуальность **суицидальных мыслей**. В случае их наличия, помимо госпитализации и осуществления тщательного надзора за больным, желательно назначить интенсивную антидепрессивную терапию (высокие дозы, парентеральное ведение) антидепрессантами-седатиками, поскольку симулирующие препараты, активизируя прежде всего психомоторную сферу, могут способствовать реализации суицидальных тенденций.

Признаки депрессии

Нужно уметь отличить депрессию как психическое заболевание от обычной психологической человеческой реакции. Наиболее часто в общей практике встречаются такие симптомы депрессии, как нарушения сна (чаще ранние пробуждения), усталость (снижение активности), сужение круга интере-

сов, пониженная самооценка, ухудшение способности к концентрации внимания, чувство безнадежности, бесперспективности (пессимистическое восприятие окружающего), суточные колебания настроения или активности (утром обычно состояние хуже, чем вечером), различные болевые ощущения, снижение полового влечения и неспособность испытывать удовольствие от обычных (бытовых) радостей. Собственно настроение может быть не столько подавленным, сколько раздраженным, апатичным или тревожным. Многие пациенты не могут четко описать свои переживания (алекситимия). У некоторых больных депрессия может проявляться только некупирующимися обычной терапией соматическими симптомами.

Наступление эффекта

1. Обычно клинический эффект антидепрессантов развивается через 2–3 недели их применения в адекватных дозах.
2. Большинство из них могут назначаться 1–2 раза в день (в зависимости от периода их полувыведения из организма).
3. При этом препараты с седативным действием применяются преимущественно на ночь, а со стимулирующими свойствами – утром и днем.
4. При отсутствии какого бы то ни было эффекта в течение 3–4 недель необходимо переходить к другому антидепрессанту, лучше другой химической структуры **Прекращение лечения.**

Препараты нужно отменять постепенно, плавно снижая дозу и иногда оставляя прием таблеток 2–3 раза в неделю. При резком обрыве терапии риск развития рецидива возрастает на 20–50%. Кроме того, возможно появление эффекта "отмены" с тяжелой вегетативной симптоматикой или инверсией эффекта.

Синдром "отмены" связан с временным развитием гиперчувствительности холинергических рецепторов и проявляется в виде многочисленных соматических жалоб, чаще всего желудочно-кишечных (тошнота, рвота, анорексия), колебаниями сосудистого тонуса, головокружениями, потливостью, нарушениями сна с кошмарными сновидениями, психомоторной ажитацией, тревогой и т.д.

Побочные эффекты

Их возникновение обусловлено, в основном, силой блокирующего влияния на рецепторы периферической нервной системы. Большинство побочных эффектов **антидепрессантов** связано с их влиянием на вегетативную нервную систему (сухость слизистых оболочек полости рта, уменьшение потоотделения, тахикардия, и др.). К довольно серьезным побочным эффектам следует отнести **нарушение сердечной проводимости**. Дело в том, что трициклические антидепрессанты имеют свойство накапливаться в сердечной мышце, при этом их концентрация там более, чем в 100 раз превышает содержание в плазме крови. Резкое угнетение активности парасимпатической

нервной системы

приводит к развитию тахикардии.

4. ТРАНКЛИВИЗАТОРЫ

До 1959г. для терапии тревожных состояний использовались лекарственные средства, неспецифически угнетающие высшую нервную деятельность (опиум, бромиды, валериана). В 1959г. Был введен в клиническую практику хлордиазепоксида (элениум) – первый представитель группы бензодиазепинов.

Транквилизаторы способны уменьшать выраженность тревоги, страха, эмоциональной напряженности. Действие транквилизаторов адресуется, в основном, к невротическому регистру психического поражения, но может обнаруживаться и у здоровых лиц. В отличие от нейролептиков, транквилизаторы не обладают антипсихотическим действием и не вызывают экстрапирамидных побочных эффектов.

По химическому строению выделяют:

1. **производные глицерола** – мепробамат;
2. **производные бензодиазепина** – хлордиазепоксид, диазепам, лоразепам, феназепам, клоназепам, альпразолам, и многие другие;
3. **производные триметоксибензойной кислоты** – триоксазин;
4. **производные азапирона** – буспирон;
5. **производные различной химической структуры** – амизил, каптодиам, этифоксин, метилпентинол, и другие.

Ядро этой классификации составляют **бензодиазепины**,

Механизм действия.

Биологические модели тревоги.

С помощью ядерной томографии найдены молекулы – бензодиазепиновые рецепторы, которые обычно соединяются с ГАМК (ГАМК останавливает передачу нервного импульса).

При хронической тревожности:

1. недостает ГАМК
2. мало рецепторов
3. низкая чувствительность рецепторов.

В настоящее время установлено, что бензодиазепины обладают ГАМК-ергическим-действием, т. е. стимулируют выработку наиболее распространенного в ЦНС тормозного нейромедиатора и облегчают ГАМК-ергическую нейротрансдукцию как на пресинаптическом, так и на постсинаптическом уровнях.

Клинико-фармакологические параметры действия транквилизаторов.

1 транквилизирующий или анксиолитический (успокаивающий, снимающий тревогу, страх, эмоциональную напряженность);

2. седативный (вызывающий психомоторную заторможенность, дневную сонливость, снижение концентрации внимания, уменьшение скорости реакции, потенцирование действия алкоголя и других депримирующих ЦНС средств);

3. миорелаксирующий (в клинических условиях часто проявляется в виде ощущений слабости, вялости, усталости);

4 противосудорожный или антиконвульсивный подавляющий пароксизмальные, эпилептические проявления;

5. снотворный или гипнотический (вызывающий сон, в зависимости от применяемой дозы свойственен всем бензодиазепинам, но особенно препаратам с коротким периодом полужизни);

6. вегетостабилизирующий – регулирующий деятельность вегетативной нервной системы.

Клиническое применение

Важно отличать нормальные тревожные (стрессовые) реакции людей от *патологической тревоги*, когда она теряет свою информативную ценность (оторвана от ситуации) и вместо повышения адаптационных сил организма приводит к дезорганизации поведения.

Паническое расстройство

Под паническим расстройством понимают периодическое пароксизмальное возникновение тревоги, страха или чувства дискомфорта в определенных ситуациях, сопровождающихся симптоматикой диэнцефального криза (ощущение нехватки воздуха, головокружения, обморочные состояния, сердцебиение, тахикардия, давление в груди, тремор, потливость, резкое потоотделение, тошнота, неприятные ощущения в животе, парестезии, внезапные ощущения жара и холода и др.). Реже наблюдаются явления дереализации и деперсонализации, страх смерти, безумия или потери контроля над собой. Часто панические атаки сочетаются с симптомами агорафобии – страхом попасть в место или ситуацию, из которых будет сложно (или стыдно) выбраться, и не будет возможности оказать быструю помощь в случае развития вышеперечисленных симптомов.

Такие больные стараются избегать выходить из дома одни, находиться в замкнутом пространстве, в транспорте и т.д. Острые проявления панического расстройства обычно легко купируются парентеральным (лучше внутривенным) **введением диазепама**.

Однако, прием транквилизаторов у большинства больных не предотвращает развития новых приступов, а лишь смягчает их выраженность и убирает тревожный фон. Лучший эффект оказывает применение трициклических антидепрессантов (имипрамин), серотонинергических антидепрессантов (флуоксетин, пароксетин, сертралин).

Наступление эффекта развивается не раньше, чем через 1–3 месяца ле-

чения, а до этого тревога может даже несколько усилиться. Кроме того, антидепрессанты более эффективны при реакциях избегания в рамках паники, чем при фобиях. Чтобы уменьшить тревогу ожидания, многим больным все равно приходится присоединять транквилизаторы. В последние годы значительные успехи в лечении панических атак были достигнуты с помощью применения новых мощных транквилизаторов: альпразолама (ксанакс), адиназолама (дерацин) и клоназепама (антелепсин).

Нарушения сна

В этих случаях выбирают быстродействующие и коротко живущие препараты, с тем, чтобы предотвратить дневную сонливость (триазолам, флуниотриазепам, темазепам и др.). При сочетании бессонницы с тревогой желательно разовое (перед сном) применение более длительно действующих препаратов (диазепам).

Абстиненция

Транквилизаторы с применяются также для *купирования явлений абстиненции и делириозных нарушений* при хроническом алкоголизме и наркоманиях.

В этих целях обычно применяют хлордиазепоксид, феназепам или диазепам. Дозы и способ введения зависят от тяжести состояния.

Эпилепсия

Другие фармакологические свойства бензодиазепинов используются при лечении больных эпилепсией (клоназепам, диазепам);

Клиническое применение и прогноз

При рецидивирующей тревоге лучший эффект оказывают препараты с меньшей длительностью действия (оксазепам, феназепам).

Соматовегетативную тревожную симптоматику (особенно сердцебиения) можно быстро редуцировать применением бета-блокаторов (анаприлин, обзидан и др.).

При подборе адекватной дозы транквилизатора необходимо руководствоваться правилом минимальной достаточности, т.е. подобрать такую дозу, чтобы обеспечить нормальный режим функционирования больного (контроль тревоги при минимуме побочных эффектов).

Прекращение терапии (особенно длительно действующих транквилизаторов) следует проводить постепенно с целью предотвращения развития синдрома "отмены".

Побочные эффекты и осложнения

Транквилизаторы не вызывают выраженных побочных эффектов и хорошо переносятся больными.

Короткодействующие бензодиазепины – гипнотики на пике концентрации в крови могут наблюдаться кратковременные периоды амнезии. Более редко встречаются: мышечная гипотония, повышение веса тела, кожные высыпания.

Длительно действующие бензодиазепины могут вызывать дневную сонливость, слабость, ослабление концентрации внимания, трудности при запоминании новой информации, забывчивость.

Психическая и физическая зависимость

Чаще других препаратов зависимость дают мепробамат, хлордиазепоксид, клоразепат и диазепам.

- Риск появления зависимости возрастает у лиц, склонных к злоупотреблению алкоголем, при самопроизвольном повышении дозировок и особенно при непрерывном применении препаратов более двух месяцев.
- Резкая отмена терапии ведет к развитию **абстинентной симптоматики** (тревога, тремор, бессонница, возбуждение, головная боль, потеря аппетита, тошнота, гипергидроз, кошмарные сновидения, колебания сосудистого тонуса, сердцебиение, мышечные подергивания, делириозная симптоматика, судорожный синдром и др.).
- При применении длительно действующих бензодиазепинов синдром "отмены" может появиться через 7–10 дней после прекращения терапии.

Вегетативную симптоматику абстинентного синдрома можно значительно облегчить присоединением бета-блокаторов (анаприлин и др.) или карбамазепина (финлепсин, тегретол).

Противопоказания

Бензодиазепиновые производные не рекомендуется применять в первые три месяца беременности, поскольку это может нарушить правильное развитие плода ("**бензодиазепиновые дети**").

- могут угнетать дыхательную деятельность ребенка,
- после родов вызывать симптомы отмены.

5. НАРКОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

По классификации ВОЗ, психотропные вещества, способные вызвать зависимость, повлечь злоупотребление ими и, в большинстве случаев, – заболевание наркоманией, алкоголизмом и токсикоманией подразделяются на следующие группы:

1. Алкоголь;
2. Лекарственные средства седативно-снотворного действия (барбитураты, транквилизаторы бензодиазепинового ряда);
3. Опиаты (естественные и синтетические);
4. Галлюциногены (дислептики, психотомиметики) – ЛСД, мескалин, псилоцибин, фенциклидин, кетамин, холинолитики (атропиноподобные вещества и препараты, антидепрессанты, нейролептики, антигистаминные препараты, противопаркинсонические средства);
5. Кокаин и другие психостимуляторы (амфетамины, эфедрон, первитин);

6. «Малые» психостимуляторы (никотин, кофеин, кат);
7. Препараты конопли или каннабиноиды (марихуана, гашиш, смола каннабиса);
8. Токсикоманические, летучие, наркотически действующие вещества (ЛНДВ) или ингалянты (углеводороды, препараты бытовой химии и т.д.).

Все вышеперечисленные вещества обладают способностью вызывать привыкание (аддикцию), обусловленное эйфоризирующим эффектом. Состояние эйфории характеризуется подъемом настроения, благодушием и чувством радости, а также разнообразными приятными телесными ощущениями.

Долгое время наркотики были распространены в тех странах и регионах, где в большом количестве произрастали растения, обладающие наркотическими свойствами.

Применение опиатов датируется периодом Шумерской цивилизации и описано в арабской литературе уже в X веке. Однако известно, что три события произошедшие в 19 веке: выделение морфина, изобретение шприца и синтез героина в 1874 г. стали основой широкого распространения опиатов для анальгезии, одновременно повысив возможность злоупотребления ими.

У кокаина длинная и богатая история, берущая начало со времен ацтеков: 6 век н.э. перуанцы хоронили тела умерших в листьях коки, 1859г. Алкалоид кокаин выделен из листьев коки, 1884г. Фрейд публикует труд, описывая кокаин как стимулятор ЦПС, 1886г. Фармацевт Пембертон создает кока-коку тонизирующий напиток (кокаин был замещен на кофеин в 1906г.) С 1986г. кокаиновая наркомания появилась в России.

Лишь в 19 веке с развитием торговли и коммуникаций их употребление проникло в Европу и Северную Америку, поразив «высшие» слои общества, т.к. употребление дорогих наркотических веществ считалось и считается якобы «признаком утонченного вкуса» среди богатых людей. Затем наркотики проникли в богемную среду, потому что поэты и художники наивно полагали, что эти вещества несут им творческие успехи и помогут получить признание. Большинству людей в то время было неведомо, что наркотический яд может разрушить организм, поразить мозг, лишить человека всего человеческого. Как ни странно, именно среди богемы вскоре появилось прозрение, но, к сожалению, для многих это было уже слишком поздно. «Пусть хорошо знают те, кто ищет иллюзорный рай, несведущие и любопытные – писал французский поэт Шарль Бодлер – что в гашише нет ничего чудодейственного, что человек, находящийся в кабале у опиума или гашиша и сумевший все же вырваться из нее, все равно, что беглый пленник, ибо кандалы наркотика сильнее всех остальных цепей, сковывающих человека»,

Психоактивные вещества, особенно кустарного производства («уличные наркотики») и алкогольные напитки «местного розлива» очень часто содержат в своем составе высокотоксичные примеси (метанол, «сивушные

масла» или изоамиловый спирт, другие низшие спирты, фосфор, марганец, свинец, органические растворители, тальк, крахмал и т.д.), которые оказывают выраженное, подчас необратимое, патологическое воздействие на нервную систему.

Злоупотребление психоактивными веществами нередко приводит к тяжелому дисбалансу медиаторных систем мозга, что сказывается на его психических функциях, особенно высших. Развивается апатико-абулический синдром, начинают снижаться функции мышления и интеллект в целом (когнитивные нарушения), память (мнестические нарушения), а также вегетативные функции головного и спинного мозга. Особенно наглядно проявляются эмоционально-волевое и интеллектуально-мнестическое снижение при хроническом алкоголизме, достигающее иногда степени маразма и полного распада личности.

Психологическая зависимость характеризуется и нефизическими симптомами, которые появляются после прекращения употребления наркотического вещества. К их числу относятся: неудержимая тяга к наркотикам, ажитация, тревога и депрессия. Прием наркотика ослабляет как физические, так и психологические симптомы отмены и способствуют поднятию настроения, если у употребляющего наркотические вещества не очень сильная толерантность. Психологическая зависимость распространяется на все классы наркотических веществ, даже на те, которые не имеют выраженных «физических» симптомов отмены, как например кокаин.

В основе и физической и психологической зависимости лежат физические механизмы.

Толерантность (т.е. сниженная биологическая поведенческая реакция на повторное введение одного и того же количества наркотического вещества; или необходимость увеличения дозы наркотика для достижения одинакового желаемого эффекта) отражает компенсаторную реакцию организма на воздействие наркотического вещества, в то время как абстиненция является результатом действия тех же адиктивных процессов, в случае, когда употребление наркотического вещества прекращается.

Фармакокинетическая адаптация касается процессов распределения и метаболизма наркотических веществ. Н-р: в ответ на прием алкоголя в печени повышается синтез алкогольдегидрогенады-фермента, который начинает метаболизм этанола. Следовательно, для данной дозы алкоголя максимальный уровень в крови окажется сниженным из-за более быстрого распада этанола.

Фармакодинамические изменения (адаптация) возникают на уровне биологических или клеточных «мишеней» наркотического вещества. Для психотропных наркотических веществ такой мишенью являются нейроны.

Н-р: Опиаты индуцируют в клетках мишенях регуляцию циклического – АМФ. Эти «пораженные» клетки, находятся в разных участках мозга. Такая регуляция резко снижает вызванное опиатами угнетение Na^{+} -зависимого тока внутрь клетки и активизирует K^{+} -канал. Становясь рабом своей страсти,

наркоман перестает получать наслаждение от наркотика, но теперь он вынужден принимать его, чтобы жить. Иными словами, развивается болезненное пристрастие к наркотику, и лишение последнего приводит к наркотической абстиненции («ломке»). Абстиненция при различных видах наркомании имеет отличительные черты, но в целом характеризуется сходными симптомами. При лишении наркотика у больного наркоманией появляются слабость, боли в различных частях тела, судороги мышц, раздражительность, доходящая порой до ярости, подавленное настроение, нарушение сна и другие признаки.

Формирование зависимости от определенного наркотика приносит в картину абстиненции свои особенности. Так, барбитуратовая абстиненция и абстиненция, связанная со злоупотреблением снотворными средствами, протекает со значительными психическими нарушениями. У этих наркоманов возникают психозы с галлюцинациями, страхом и другими нарушениями психики. Часто развиваются эпилептические припадки.

По степени тяжести и скорости возникновения психических и неврологических нарушений, из всего спектра наркоманий, токсикоманий и алкоголизма, на первом месте стоит наиболее «злокачественная» форма - эфедроновая и первитиновая наркомания. Токсичность растворов, кустарно изготавливаемых из эфедринсодержащих лекарственных форм препаратов («мулька», «джеф», «винт», «марцефаль» и т.д.) обусловлена частым внутривенным путем введения наркотика, присутствием в нем ацетата марганца, фосфора, йода, обладающих прямым некрозогенным действием на эндотелий сосудов с одной стороны и выраженным психостимулирующим эффектом действия наркотика с другой стороны. Сочетание токсических эффектов приводит к выраженным психопатологическим (шизофреноподобные психозы) и неврологическим нарушениям (паркинсонический синдром), «выпадению из социума», смерти в молодом возрасте (Шерстюк Б. В., Шерстюк Б. В., Кирдяпкина А. В., 2000; Гонтарева О. Ю., 2000).

На втором месте, по частоте острых и хронических отравлений, практически во всех развитых странах мира, находится **марихуана**. Марихуану, гашиш, анашу, химку и некоторые другие незаконно изготавливаемые препараты из различных сортов конопли применяют чаще всего путем вдыхания дыма сигарет из марихуаны, либо в смеси с табаком (пиролиз) и реже, путем приема через рот. Опьяняющее свойство препаратов конопли связано с присутствием в них естественных компонентов – около шестидесяти изомеров тетрагидроканнабинола, каннабинола и каннабидиола. Основным психоактивным компонентом является дельта-9-тетрагидроканнабинол (ТГК). Обладая липофильностью, каннабиноиды при интоксикации ими аккумулируются в жировой ткани, в результате чего они могут обнаруживаться в организме в течение длительного времени, в том числе и после однократного, «случайного» употребления и даже пассивного курения. При регулярном курении, даже не чаще 2–3 раз в неделю, время получения положительной реакции (метод ИФА) в моче может составлять 25–40 дней, а у хронических курильщиков с большим «стажем» до 70–80 дней после последнего приема

наркогена. У случайных потребителей (однократно или менее двух раз в неделю) пробы мочи могут быть «положительными» в течение от 0,5–1,5 дней до 2–6 дней в зависимости от дозы ТГК, полученной при употреблении наркотика.

5.1. Характеристика опиатов

Опиаты относятся к классу наркотических анальгетиков:

1. Естественные алкалоиды опия и их полусинтетические дериваты (морфин, кодеин, героин-диацетилморфин, омнопон-пантопон).
2. Синтетические анальгетики – производные фенилпиперидина (промедол, фентанил), производные дифенил метана (дипидолор), производные бензоморфана (лексир).

Для наркологической практики имеют значение опиаты и промедол, обладающие эйфоризирующим эффектом.

Кустарным способом делают различные вытяжки из мака. Сырьем служит млечный сок из головок еще незрелого растения, вытекающий из надрезов, после высушивания образует опийную смолу (опий-сырец) или высушенные и измельченные головки и стебли (маковая соломка). Наиболее богат опиум снотворный мак *Papaver somniferum*, который в районе Средиземноморья выращивался еще в 300 г. до н.э. но его содержит также мак маслянистый (голубой) 0,5% морфина и даже декоративный садовый.

ОПИЙ – сложная смесь сахаров, белков, липидов, смол, восков, пигментов, воды и т. д. в его состав входит более 50 активных алкалоидов, составляющих 10-20% общей массы.

Основные алкалоиды опия: морфин 42%, кодеин 12%, носкапин 21%, тебаин 6,5%, папаверин 18%.

Опий сырец – в свежем виде – липкая смолоподобная пластичная масса, темно-коричневого цвета, характерным лакричным запахом. По мере старения пластичность исчезает, масса становится твердой и хрупкой.

МОРФИН (аптечный препарат) – белый кристаллический порошок, медленно растворимый в воде. Трудно растворимый в спирте. Хорошо растворим в липидной фракции клетки, что обеспечивает его легкое прохождение через мембрану.

Аналгезирующий эффект морфина проявляется при подкожном или внутримышечном введении в дозе 10 мг при массе тела 70 кг.

ГЕРОИН – производится в подпольных лабораториях из морфина (или любого морфин-содержащего сырья: морфина-сырца, экстракционного опия, экстракта маковой соломы) по реакции ацетилирования с образованием активного действующего компонента – диацетилморфина.

Чистый героин – белый порошок с горьким привкусом. Цвет порошка от белого до темно-коричневого определяется количеством примесей, пище-

вых красителей, какао или карамелизованного сахара. Агрегатное состояние тонкий порошок, гранулы, порошок с небольшими сыпучими агрегатами.

Черная героиновая смола производится непосредственно из опиумного мака, на сленге называемый «черная смола», «грязь», Мексиканский коричневый», обычно представляет собой вязкую, пластичную, похожую на вар или деготь массу темно-коричневого или черного цвета. Также встречаются образцы твердые, похожие на уголь. Наиболее часто используется для инъекций (Веселовская Н. В., Коваленко А. Е., 2000).

Физиологические эффекты опиатов. Морфин вызывает преимущественно холинергические вегетативные эффекты:

- Брадикардия,
- Незначительная гипотензия,
- Повышение тонуса гладких мышц, сфинктеров пищеварительного тракта, снижение перистальтики, повышенное всасывание воды из кишечника.
- Уменьшается секреция поджелудочной железы
- Понижение основного обмена и температуры тела
- Угнетение дыхательного центра (снижается возбудимость к углекислоте)
- Угнетает рвотный и кашлевой рефлекс

Клиника абстинентного синдрома имеет фазовый характер (Пятницкая И.Н.1994).

Первая фаза. Через 6–18 (5–12) часов после последнего приема отмечаются начальные симптомы абстиненции: психическая зависимость (наркотический голод)

- плохое настроение,
- эмоциональное напряжение, раздражение.

Помимо этих признаков проявляется реакция вегетативной нервной системы:

- расширение зрачка,
- слезящиеся глаза,
- чиханье, насморк, слюнотечение, озноб, потливость, «гусиная кожа», зевота,
- снижается аппетит, поверхностный сон. Самостоятельно купируется в течение 3–5 дней.

Вторая фаза. В середине 2-х суток лишения. Появляются дополнительные признаки.

- приступы потливости и слабости
- чувство озноба сменяется жаром

- неудобство в мышцах спины, ног, шеи, рук «как будто отсидел», желание потянуться
- боль в межчелюстных суставах и жевательных мышцах (усиливается при движении или мыслях о еде)
- усиливаются симптомы 1-й фазы.

Третья фаза (конец вторых суток).

- появляются мышечные боли (сводит, тянет, крутит), судороги периферических мышц,
- двигательная суетливость (в начале движения боли несколько ослабевают, затем становятся болнн тяжелыми,
- аффективные колебания (тоскливо-злобное настроение с переживаниями безнадежности, бесперспективности
- наивысшее развитие симптомов двух предыдущих фаз,
- влечение компульсивное (возникает спонтанно, без борьбы мотивов и немедленно достигает интенсивности голода и жажды. Сопровождается аффективно суженным сознанием с фрагментарным восприятием окружающего, двигательным возбуждением, агрессией.

Четвертая фаза (на 3-и сутки отнятия до 5–10 дней)

- появляются диспептические явления: боли в животе, кишечнике, рвота, понос до 10–15 раз в сутки с тенезмами, м. б. понос на 4–5 сутки,
- выраженность предыдущих симптомов,
- субфебрилитет,
- умеренная гипертензия, тахикардия, гипергликемия до 140–160 мг%, повышенная свертываемость крови, «уз вен»,
- м.б. внутрочерепная гипертензия
- не могут курить (по Бориневичу), испытывают отвращение (курение в абстиненции возможный признак употребления наркотика).

5.2. Стимулирующие средства. Эфедрин

Свойства эфедрина как стимулятора описаны китайцами около 5 тысяч лет назад. Амфетамин, синтетический аналог эфедрина, был получен в 1932 году, как средство, подавляющее аппетит, но вскоре появились сообщения о злоупотреблении им.

Внутривенное введение позволяет эфедрину достичь головного мозга за секунды.

В печени амфетамины метаболизируются до активных производных. Периоды полувыведения составляют 8 часов. Повторное введение препарата в течение нескольких дней, называемое «скоростные бега», поддерживает повышенную концентрацию и пролонгирует эффекты.

Механизм действия

Эфедрин оказывает центральное и периферическое действие: высвобождает из пресинаптических окончаний норадреналин, серотонин и дофамин. Происходит накопление катехоламинов в синаптической щели и повышенной активации постсинаптического рецептора.

Длительное применение амфетаминов истощает запас катехоламинов. Чтобы синтезировать дополнительное их количество, клеткам необходимо несколько дней. В течение этого времени применяющие амфетамин испытывают депрессивные синдромы.

В эфедроновом опьянении наблюдается повышенная бодрость, приподнятое настроение с инициативностью и уверенностью в себе, увеличенной способности концентрировать внимание, пониженному аппетиту, бессоннице.

Более высокие дозы могут вызвать судороги, стереотипные движения или психоз.

При регулярном применении препарата, обычно в течении нескольких недель развивается толерантность к эйфорическим эффектам амфетамина.

Общие эффекты амфетаминов на ЦНС включают: беспокойство, тремор, раздражительность, бессонницу, агрессивность, панические состояния, бред, галлюцинации могут возникнуть даже у людей, не страдавших психическим заболеванием. Прежние интересы и привязанности утрачиваются, появляется неряшливость, нечистоплотность. Со временем нарастает истощение, развиваются соматические нарушения.

Зависимость возникает приблизительно у 5–15% лиц, которые еще подростками начали употреблять ингалянты (средства технической и бытовой химии), у 10–20% начавших с транквилизаторов, у 40% лиц, пробовавших внутривенное введение опиатов и у 60–80% – эфедрона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Авруцкий Г. Я. Лечение психически больных / Г. Я. Авруцкий., А. А. Недува. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
2. Александровский Ю. А. Клиническая фармакология транквилизаторов / Ю. А. Александровский. – М.: Медицина, 1973. – 335 с.
3. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства / Ю.А. Александровский. – М.: Медицина, 1993. 300 с.
4. Александровский Ю.А. Расстройства сна / Ю. А. Александровский, А. М. Вейн – Медицинское информационное агенство: – СПб., 1995. – 160 с.
5. Вейн А. М. Антиконвульсанты в психиатрической практике / А. М. Вейн, С. Н. Мосолов. – Медицинское информационное агенство: – СПб., – 1994. – 330 с.
6. Бовин Р. Я. О клинических эффектах нейролептиков // Р. Я. Бовин Журнал невропатол. и психиатр. – 1984. – № 3. – С. 43–418.
7. Бовин Р. Я. Динамика ремиссий при шизофрении и их рациональная психофармакотерапия. / Р. Я. Бовин // Профилактическая и противорецидивная терапия психических заболеваний. – Л., 1986. С. 5–16.
8. Бовин Р. Я. Затяжные депрессии состояния / Р. Я. Бовин, И. О. Аксенова. – Л.: Медицина, 1982. – 191 с.
9. Применение карбамазепина для вторичной профилактики фазнопротекающих аффективных психозов / Р. Я. Бовин [и др.]. Методические рекомендации. – Л.: 1988. – 15 с.
10. Воронина Т.А. Транквилизаторы и ноотропы. Перспективы создания новых препаратов / Т. А. Воронина. Материалы XII съезда психиатров России. М.: 1995. С. 506–508.
11. Гурович И. Я. Побочные эффекты и осложнения при нейролептической терапии больных шизофренией: автореф. дис. : д-ра. мед. наук / И. Я. Гурович; С. – М., 1971. – 44 с.
12. Жислин С. Г. Фактор фазности и периодичности в течении психозов при *лечении* нейролептиками / С. Г. Жислин // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1963. № 1. – С. 66–71.
13. Жислин С.Г. Очерки клинической психиатрии / С. Г. Жислин. – М.: Медицина, 1965. – 320 с.
14. Макарович Н. С. Сравнительное исследование ноотропных эффектов пирацетама, пиридитола, пикамилона и транквилизатора мексикара, имеющего ноотропный компонент действия / Н. С. Макарович, Зимакова И. Е., Карпов А. М. // Современные методы биологической терапии психических заболеваний: Материалы конференции. – М., 1994. – 36 с.
15. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М.: Медицина, 1993. – Часть I. – 732 с.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
1. ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА.....	3
1.1. Свойства психотропных средств.....	3
1.2. Современная классификация психотропных средств.....	4
2. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ.....	5
3. НЕЙРОЛЕПТИКИ.....	7
3.1 Механизм действия и классификация.....	7
3. АНТИДЕПРЕССАНТЫ.....	9
4. ТРАНКЛИВИЗАТОРЫ.....	12
5. НАРКОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.....	15
5.1. Характеристика опиатов.....	19
5.2. Стимулирующие средства. Эфедрин.....	21
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	23

Позиция № 120
в плане издания
учебной литературы
МГУ на 2007 год

Чеховская Марина Валерьевна

**НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ:
СИСТЕМАТИКА ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ,
ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**

Печатается в авторской редакции

1,5 уч.- изд. п. л.
Тираж экз. 150

Формат 60 × 84 ¹/₁₆
Заказ №

Отпечатано в типографии ИПК МГУ им. адм. Г.И. Невельского
690059, Владивосток, 59, ул. Верхнепортовая, 50а