**Тема 1. Психофармакотерапия и клиническая психология**

История лечения психических расстройств свидетельствует о том, насколько они загадочны и трудноизлечимы. Психические расстройства в исторической перспективе лечили при помощи огромного разнообразия жестоких и умеренных методов: проделывая отверстия в голове, изолируя людей, применяя кровопускания и ванны, применяя лекарства и удары электрическим током, используя гипноз или беседуя о детских переживаниях и текущих чувствах и поведении. Постепенно, исторически, сформировались два главных направления в лечении психических нарушений — биомедицинская (биологическая) терапия, которая непосредственно воздействует на нервную систему и психологическая терапия (психотерапия), которая включает в себя структурное взаимодействие (обычно словестное) между подготовленным специалистом и пациентом с определенной проблемой. В рамках биологической терапии первые усилия сводились главным образом к поиску лекарств, оказывающих успокоительное или снотворное действие, — средств, которые облегчили бы уход за беспокойными, возбужденными, а иногда и склонными к насилию пациентами. Значительно меньше уделялось внимания возможности того, чтобы с помощью соответствующих лекарственных препаратов реально контролировать статус и течение заболевания; в основном предпринимались попытки повышения управляемости поведения пациента и, следовательно, отказа от таких ограничений, как смирительная рубашка. Открытие нейролептиков и антидепрессантов между 1950 и 1960 гг., введение транквилизаторов и современных снотворных в последующие годы существенно укрепили позиции биомедицинской модели лечения психических расстройств. Современные психотропные препараты изменили основы как стационарной, так и амбулаторной психиатрии. Многие пациенты с шизофренией, которые прежде были вынуждены проводить взаперти годы или даже всю жизнь, сегодня могут после выхода из острой фазы болезни жить в обществе и работать. Депрессивные пациенты при помощи интенсивной фармакотерапии быстро выводятся из глубокого отчаянья и уныния, а кроме того, соответствующими медикаментами можно контролировать тревогу, беспокойство и напряженность при непсихотических заболеваниях (обычно это неврозы).
Однако и сейчас, психологи, да и врачи при случае склонны рассматривать фармако- и психотерапию как взаимоисключающие или конкурирующие формы лечения и скептически относяться к назначению психофармакологических препаратов.Противники психофармакотерапии не без оснований подчеркивают, что более чем 40-летний опыт использования нейролептиков, антидепрессантов и транквилизаторов действительно показал их действенность, но они лишь изредка исцеляют больного полностью, а кроме того, могут нанести со своей стороны соматический или психический вред, особенно при долговременном употреблении.
Тем не менее, в настоящее время отказаться от применения психофармакотерапии невозможно. Сторонники биомедицинской модели соглашаются со своими оппонентами, что психическое расстройство в современной культуре представляется, прежде всего, как нарушение работы информационных программ, записанных в биологическом компьютере – головном мозге. И единственной возможностью прямого воздействия на эти программы, на эти информационные потоки, является психотерапия. Однако они подчеркивают, что и ее эффективность в настоящее время весьма ограничена.
Более того, с точки зрения информатики, в человеческом организме есть два хранилища информации – головной мозг и геном. По аналогии с компьютером, это оперативная и долговременная память, память одного индивида и память человеческого вида. Естественно, что оба эти хранилища сообщаются, а поэтому любое психическое (информационное) расстройство всегда является генетически детерминированным, хотя бы в какой-то степени, т.е. эндогенным (обусловленным внутренними биологическими детерминантами, хоть и только частично). Так называемая «диатез-стрессовая» модель психических заболеваний подчеркивает роль генетически обусловленной биологической уязвимости («диатезис») определенных мозговых структур при воздействии внешних неблагоприятных условий (психосоциальный стресс), «запускающих» патологический процесс. Психофармакотерапия предоставляет возможность влиять на передачу электрофизиологических импульсов от одной нервной клетки к другой. Передача опосредуется нейромедиаторами (нейротрансмиттерами), число которых ограничено, но синаптические рецепторы, которые реагируют на взаимодействие с медиаторами особым, электрофизиологическим феноменом, различаются и их очень много. Психотропные препараты могут избирательно воздействовать на серотонинергические, гистаминергические, дофаминэргические, адренергические и рецепторы других типов. Например, существует множество типов серотонинергических рецепторов — 5HT2A, 5HTC, 5HT6. То же самое можно сказать и о других рецепторах. В различных отделах мозга отличаются и ферменты, разрушающие (инактивирующие) нейромедиаторы в синаптической щели. Например, лекарства из группы ингибиторов моноаминооксидазы (МАО) могут специфично влиять на фермент, расщепляющий нейротрансмиттер, блокировать его по МАО-А или МАО-В вариантам.Различные типы нейротрансмиттеров, их рецепторов и расщепляющих ферментов группируются по разному в разных отделах головного мозга. А значит, умело воздействуя на те или иные элементы передачи импульсов между нервными клетками с помощью лекарств, мы можем целенаправленно управлять теми или иными типами информационных процессов, тормозить их или ускорять. Таким образом, фармакологическое воздействие на головной мозг имеет возможность прямого и довольно точного, локального, воздействия на отдельные области головного мозга. Следовательно, посредством психофармакотерапии мы получаем методы довольно специфичного влияния на разные типы информационных потоков, избирательного контроля во множестве информационных процессов, происходящих в черной субстанции (nigro striatum) или таламусе (thalamus). Этим мы помогаем саморегулирующейся системе – психике («информационному облаку» над головным мозгом) выздороветь, или не заболеть.Взгляд на психику с точки зрения информатики позволяет говорить, что медикаментозное воздействие на психические расстройства является не только симптоматическим, но и патогенетическим . Психофармакотерапия представляется в настоящее время самым эффективным методом коррекции психических расстройств, особенно таких как шизофрения и другие «большие» психозы.
Возможно, что наука в будущем предложит способы прямого воздействия на обмен информации между геномом и памятью мозга, предложит более эффективные, этиологические, способы лечения. Но нервные клетки не размножаются у взрослых особей. Перенос информации от генома к нервным клеткам представляется как самый защищенный процесс в природе. Сейчас пока наука не видит даже возможных путей решения этой задачи.
Человек является интегративной биопсихосоциальной системой. На протяжении многих лет мы доверяли свое тело терапевтам и хирургам, а разум психологам и психиатрам. Теперь столь резкое разделение не выглядит убедительно. Нарушение баланса химических веществ в организме может стать причиной депрессии, шизофрении или других душевных расстройств.С другой стороны психосоциальный стресс или депрессия угрожают физическому здоровью. Отсюда лечение больного человека должно быть комплексным — в единстве биологических, психологических и социальных воздействий. В психиатрии психофармакологические препараты применяют в рамках общего плана лечения, в котором прочное место занимают также психотерапевтические и социальные мероприятия.Составление, осуществление, надзор и по возможности коррекция таких планов лечения — общая задача врачей, младшего и среднего медицинского персонала, социальных работников и клинических психологов. Комплексное знание клинических проявлений воздействия психотропных препаратов, их побочных действий и осложнений, а так же оценочных методик, разработанных для их выявления, позволяет клиническому психологу более адекватно планировать свою работу с пациентами, получающими психофармакологическую терапию. Чем больше психологи будут знать о возможностях и границах медикаментозного вмешательства, которое сами они не имеют права осуществлять, тем существеннее будет их вклад в совместную работу терапевтической бригады: врач, психолог и специалист по социальной работе.Симптоматическое лечение устраняет симптом, но не воздействует на причину болезни. Этиологическое лечение нацелено на причину болезни, а патогенетическое лечение – на ключевые узлы механизма (патогенеза) заболевания.

**Тема 2 Нейролептические препараты**

**Нейролептики** — это медикаменты, назначаемые при сильной тревоге и внутреннем беспокойстве, психомоторном возбуждении и тяжелой бессоннице. Препараты этого класса занимают центральное место в терапии психозов различной этиологии. Они оказывают выраженное антипсихотическое действие, направленное на позитивную и частично негативную симптоматику, снижают психомоторную активность.Все эти состояния могут наступать при следующих расстройствах:
• Шизофрении, прежде всего параноидной (МКБ-10: F20.0) и кататонической шизофрении (МКБ-10: F20.2), но также при гебефренной шизофрении (МКБ-10: F20.1) и неуточненной шизофрении (МКБ-10: F20.9), острых шизофреноформных психотических расстройствах (МКБ-10: F23.2) и похожих состояниях.
• При маниях (МКБ-10: F30.1-30.9, F31.1 и F31.2).
• Психотических синдромах, обусловленных органическими нарушениями мозга, например бредовых расстройствах (МКБ-10: F22.0), наблюдаемых у пациентов пожилого возраста.
• При депрессиях, прежде всего с выраженной тревожной, ажитированной симптоматикой (тяжелые депрессивные эпизоды без психотических симптомов или с ними: МКБ-10: F32.2 или F32.3).В общемедицинской сети нейролептики используются чаще для:
• купирования соматогенных психозов,
• лечения нозогенных реакций: параноических (бред «приписанной болезни», сутяжные, сенситивные реакции), гипоманиакальных («эйфорическая псевдодеменция»);
• лечения хронического болевого расстройства (идиопатические алгии).Независимо от особенностей химической структуры и механизма действия, все препараты этой группы имеют сходные свойства:

1. Обладают психолептическим, без снотворного влияния, действием (психомоторная заторможенность, психическая индифферентность, нейтральность эмоциональных реакций, нет заметного изменения уровня сознания и интеллектуальных функций).

2. Снимают различные состояния психомоторного возбуждения, включая проявления агрессивности и импульсивности.

3. Обладают антипсихотическим действием, то есть способностью постепенно редуцировать острые и хронические психотические состояния (антигаллюцинаторный, антибредовый и антиаутистичный эффекты).

4. Способны вызывать характерные неврологические (экстрапирамидные) и нейровегетативные реакции, в том числе сосудистые нарушения, изменение терморегуляции, псевдоэнцефалитические симптомы.

Нейролептики обычно воспринимаются пациентами как сильные успокаивающие средства, которые выделяются на фоне других затормаживающих медикаментов — транквилизаторов и снотворных — двумя существенными моментами: в отличие от транквилизаторов они не обладают мышечно-релаксирующим действием и, не в пример снотворным, даже в повышенных дозах не оказывают наркотического действия. Кроме того, наряду с общеуспокаивающим действием они специфически воздействуют на психотические симптомы (отсюда выражение «антипсихотики»). Этот эффект нейролептиков, как правило, наступает не после одной дозы, а лишь спустя несколько дней или недель лечения: бред и идеи преследования отступают, они частично или совсем теряют свою актуальность для больного, угрожающие или требующие «голоса» становятся тише или умолкают, пациенты могут снова общаться со своим окружением осмысленно и более чутко. В начале 1950-х годов был синтезирован первый нейролептик из группы фенотиазина — хлорпромазин (аминазин). Вскоре хлорпромазин стали применять для лечения шизофрении. Первые выдающиеся успехи, связанные с использованием данного препарата, породили бум среди фармацевтических компаний, которые стали производить и выбрасывать на рынок свои собственные варианты соединений на базе фенотиазина. Среди них наиболее широкую известность получили трифлуоперазин (стелазин), промазин (спарин), прохлорперазин (компазин), тиоридазин (меллерил), перфеназин (трилафон) и фторфеназин (проликсин). В настоящее время существует большое количество других классов нефенотиазиновых антипсихотических препаратов, из которых наибольшую известность получили галоперидол (галдол) и клозапин (клозарил). Такое разнообразие не вызывает удивления, если помнить, что практически все антипсихотические средства оказывают общее биохимическое действие: блокируют дофаминовые рецепторы. Однако они значительно различаются по силе, с которой блокируют дофамин.

**Классификация нейролептиков** 1. Фенотиазины:

а) алифатические — Clorpromazine \Аминазин (прочие: алимезин, левомепромазин, промазин, хлорпротиксен, прометазин, циамемазин и др.);

б) пиперединовые — Thioridazine\Меллерил (прочие: пипотиазин, торидазин, карпипрамин);

в)пиперазиновые Trifluoperazine\Трифтазин, стелазин. (зуклопентиксол/клопиксол, клозапин, клотиапин, локсапин, метофеназин, оланзапин, перфеназин, кветиаприн, тиопроперазин, трифлуоперазин, флюпентиксол, флуфеназин, неулептил, модитен)

2.Бутирофеноны Haloperidol\Галоперидол (бенперидол, дроперидол, пенфлуридол, пимозид, трифлуоперидол, флушпирилен, флуанизон)

3.Тиоксантены Zuclopenthixol/Клопиксол, Chlorprothixene/ Хлорпротиксен

4.Дибензоаксапины. Loxapine/Loxitane.

5.Бензамиды (амисульпирид, метоклопрамид, сульпирид, тиаприд, сультоприд)

6.Производные пиримидина и имидазолидинона (рисперидон, сердиндол, зипразидон)

7.Производные индола (карбидин, молиндон)

8.Атипичные трициклические производные (кветиапин/сероквел)

9.Бензазепиновые производные (клозапин/лепонекс, оланзапин/зипрекса)

10.Производные алкалоидов раувольфии (оксипертин, резерпин)

Относительно терминологии следует принять во внимание следующее:

• Фирменные наименования: устанавливаются фирмой-изготовителем и защищены как фирменные знаки, но могут варьироваться в разных странах. В клиническом употреблении медикаменты называются чаще всего фирменными наименованиями.

• Международные наименования или дженерики: в краткой форме они указывают на химическую структуру медикамента и, так как во всех странах звучат одинаково, обеспечивают лучшее взаимопонимание, чем фирменные наименования. В повседневной практике дженерики употребляются реже.Кроме того, принято условно делить нейролептики на преимущественно седатирующего действия и преимущественно антипсихотического действия. В силу этого первые чаще используются в клинической практике в качестве, прежде всего седативных средств, а вторые в силу их более или менее выраженного активирующего действия и выраженных антипсихотических свойств в качестве собственно антипсихотических.

**Клиническое деление нейролептиков.**

Седативные нейролептики:

Промазина гидрохлорид (пропазин)
Хлорпротиксена гидрохлорид
Клозапин (азалептин, лепонекс)
Левомепромазин гидрохлорид (тизерцин)
Хлорпромазина гидрохлорид (аминазин, ларгактил)
Дроперидол
Хлорпротиксена гидрохлорид
Флупентиксол
Хлорпентиксол

Антипсихотические нейролептики

Метофеназат =дифумарат, диэтансульфонат= (френолон)
Перфеназина гидрохлорид (этаперазин)
Трифлюоперазина гидрохлорид (трифтазин, стелазин)
Прохлорперазина малеат (метеразин)
Тиопроперазина диметансульфонат (мажептил)
Флюфеназина гидрохлорид (фторфеназин, модитен, миренил)
Флюфеназина деканоат (модитен-депо, миренил-ретард)
Перициазин (неулептил)
Тиоридазина гидрохлорид (меллерил, сонапакс)
Алимемазин =гидротартрат= (терален)
Галоперидол (галдол)
Трифлуперидол (триседил)
Бенперидол (френактил)
Пипотиазин (пипортил)
Пимозид (орап)
Флуспирилен (имап)
Пенфлуридол (семап)
Дикарбина дигидрохлорид (карбидин)

**Часто применяемые антипсихотические препараты.** (Bohn, 1993; Dunner, 1993; Gitlin, 1996; Nathan & German, 1998 (Цит. по Карсон П., Батгер Дж., Минека С., 2004))

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Класс** | **Общее название (дженерик)** | **Торговое название** | **Используется для лечения** | **Действие и побочные эффекты** |
| Слабая блокада дофамина | ХлорпромазинТиоридазинМезоридазин | ТоразинМеллерилСерентил | Психотические(особенно шизо-френические)симптомы, такие как чрезмерная ажитация, бред и галлюцинации; агрессивное или насильственноеповедение | Ожидаемый эффект подавления психотических симптомов в чем-то различается. Побочные эффекты, например сухость во рту, вызывают дискомфорт. При дли¬тельном применении могут возникать моторные нарушения, например паркинсонизм и поздняя дискинезия  |
| Средняя блокада дофамина | Перфеназин Молиндон Тиотиксен Трифлуоперазин | Трилафон Мобан НаванСтелазин | то же | то же |
| Сильная блокада дофамина | ГалоперидолФлуфеназин | ГалдолПроликсин | то же | то же |
| Атипичные | Клозапин | КлозарилЛепонекс | Шизофрения | Подавляет психотическое мышление.Побочные эффекты: заторможенность, судороги, пониженное давление, лихорадка, рвота |
|   | Рисперидон | Риспердал | Шизофрения | Как и клозапин, подавляет психотическое мышление, но, по-видимому, вызывает меньше побочных действий |

**Механизм действия.**

Общей особенностью действия любых нейролептических препаратов является блокада центральных дофаминовых рецепторов. При этом существует прямая зависимость выраженности антипсихотического эффекта препаратов от силы их блокирующего воздействия на различные дофаминовые рецепторы. В настоящее время выделяют несколько подтипов дофаминовых рецепторов, подразделяемых на два класса: D1- и D2- подобные. D1-подобные включают Д1 и Д5 подтипы, D2 – подобные - Д2, ДЗ, Д4 подтипы.

Описаны пять дофаминергических проводящих путей в ЦНС:

• стриопалидарная система;
• мезолимбическая система;
• мезокортикальная система;
• ретикулярная система;
• нейрогипофизарная система.

Дофаминовые рецепторы есть не только в лимбической системе, но и в черной субстанции, полосатом теле (экстрапирамидная система) и гипоталамусе (релизинг-факторы). Антипсихотическое действие нейролептиков обычно связано с их дофаминблокирующей активностью в мезолимбической системе. С мезокортикальной системой связывают действие атипичных нейролептиков. Нейролептики подвергаются активной биотрансформации, которая происходит не только в печени, но и в легких, мозге, почках и кишечнике. Именно кишечным метаболизмом объясняется низкая биодоступность многих нейролептиков, поскольку они обладают холинолитическим эффектом, что снижает перистальтику желудочно-кишеного тракта. Метаболизм нейролептиков связан со сложными биохимическими процессами, в результате чего образуются многочисленные активные и неактивные метаболиты. Так, хлорпромазин (аминазин) потенциально может образовывать до 168 метаболитов. Все метаболиты галоперидола в отличие от других нейролептиков неактивны, кроме одного, который в процессе своего метаболизма может вновь превращаться в галоперидол. Интересно, что метаболизм галоперидола подчиняется циркадному ритму: он замедляется во время сна и активизируется днем. Терапевтический эффект одной дозы большинства нейролептиков (непролонгированных форм) продолжается по меньшей мере 24 ч. Это дает возможность назначать препараты 1 раз в день. Большинство нейролептиков практически полностью метаболизируется в организме, поэтому выводятся почками и желчью в основном в виде неактивных соединений. Период полувыведения большинства классических нейролептиков составляет в среднем 20-40 часов.

Классические (типичные) нейролептики

**Фармакокинетика типичных нейролептиков.**

• Каждый можно назначать один раз в день.
• Период полувыведения от 10 до 30 часов (кроме дроперидола).
• Пик концентрации в плазме достигается через 1-4 часа.
• Длительность стабильной концентрации 4-7 часов.
• Большинство метаболизируются изоэнзимами CYP 2D6 и 3A4.
• Значительная часть связывается белками

Формы длительного действия у галоперидола, клопиксола, модитена (энантаты и деконоаты): вводятся внутримышечно и медленно всасываются, для достижения стабильной концентрации в крови может потребоваться до 3 месяцев.

**Атипичные нейролептики (антипсихортики).**

В 1968 году был введен Clozapine (Азалептин), ставший родоначальником нового поколения нейролептиков: Risperidone (Рисполепт) в 1994, Olanzapine (Зипрекса) в 1996, Quetiapine (Сероквель) в 1997, Ziprasidone в 2001, и Aripiprazole (Abilify) в 2002 году. В отличие от типичных нейролептиков, действие антипсихотических препаратов последнего поколения несколько разнообразнее. Принципиальным отличием атипичных нейролептиков от классических заключается в том, что у них достаточно выраженное антипсихотическое действие, но без нейролептического, что приводит к снижению или даже отсутствию типичных побочных расстройств, свойственным классическим нейролептикам. Атипичные нейролептики имеют ряд преимущество перед нейролептиками прежнего поколения. Если на позитивную симптоматику (например, бред, галлюцинации) они воздействуют, по крайней мере, с не меньшей эффективностью, то их влияние на негативную симптоматику (аутизм, социальная изоляция, эмоциональное уплощение) значительно более выражено. Кроме того, отмечено и их влияние на когнитивные расстройства. Среди проблем, которые могут сопровождать применение нейролептиков последнего поколения - рост массы тела, диабет, нарушения жирового обмена, повышение уровня пролактина, сердечно-сосудистые заболевания. Клиницисту приходится тщательно просчитывать баланс позитивных и негативных воздействий лекарства на каждого пациента. Кроме того, новые нейролептики не смогли решить серьезную проблему психофармакотерапии - нонкомплайенса (отказа от лечения) ввиду перечисленных осложнений их применения, а так же достаточно высокой стоимости этих препаратов. Изучение локальных воздействий антипсихотиков в структурах головного мозга, показало, что действуют они более избирательно. Например, в меньшей степени вмешиваются в информационные процессы управления двигательными функциями, т.е. не вызывают паркинсонизма, акатизии, поздней дискинезии.Атипичные нейролептики вмешиваются в регуляцию информационных потоков в тех местах биологического компьютера (головного мозга), где это надо именно для лечения. Например, в те анатомические образования, где работают психические процессы, разделяющие внутреннюю и внешнюю картину мира и тем самым лечат бред, галлюцинации. Воздействуя на синапсы, они позволяют ускорять или замедлять потоки информации, управляющие аффективным состоянием пациента. В настоящее время исследователи решают проблему, стоит ли использовать данные лекарства в самом начале лечения с целью предупреждения деградации, наблюдающейся при шизофрении, сопровождаемой множественными активными психотическими срывами.

**Тема 3 Антидепрессанты**

**Антидепрессанты** представляют собой психофармакологическую группу препаратов с терапевтическими свойствами, направленными на патологически сниженное настроение (деперессию), а также на патологические психические и соматические состояния, причина которых тесно связана с расстройством аффективной сферы.Первый антидепрессант имипрамин (мелипрамин) создавался как потенциальный антипсихотик. Но при клиническом исследовании (Kuhn,1958) обнаружилась его эффективность только в отношении депрессивной симптоматики у больных шизофренией. В дальнейшем было синтезировано большое количество препаратов с антидепрессивной активностью. Терапевтический эффект антидепрессантов связывают с их способностью влиять на нейрохимическую, нейротрансмиттерную передачу в нервной системе и усиливать функциональную активность основных нейромедиаторов, прежде всего серотонина и норадреналина.

**Классификация антидепрессантов.**

По своим фармакодинамическим и химическим свойствам выделяют

1. Трициклические («классические») и тетрациклические антидепрессанты (амитриптилин, кломипрамин, имипрамин (мелипрамин), доксепин, дезипрамин, мапротилин, миансерин, миртазапин и др).

2. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, сертралин, пароксетин, флувоксамин,циталопрам).

4. Ингибиторы моноаминооксидазы (пиразидол, моклобемид, бефол, ниаломид, ипрониазид, фенелзин, инказан и др.)

5. Антидепрессанты с другими механизмами действия (тианептин, вилоксазин, тразодон и др.)

Анализ клинической эффективности антидепрессантов позволяет выделить следующие группы:

1. Седативного действия (доксепин, амитриптилин, миансерин, миртазапин,,тразодон).

2. Стимулирующего действия (ниаламид, мокломебид, флуоксетин, циталопрам, имипрамин).

3. Сбалансированного действия (кломипрамин, пиразидол,пароксетин, сертралин, тианептин, мапротилин, венлафоксин).

4. Анксилитического действия (миансерин, амитриптилин, кломипрамин, доксепин, миртазепин).

5. Антифобического действия (кломипрамин, флувоксамин, сертралин, флуоксетин, циталопрам).

**Механизм действия антидепрессантов.**

Большинство антидепрессантов (трициклические, ингибиторы обратного захвата серотонина) блокируют пресинаптический обратный захват нейромедиаторов из пресинаптической межнейрональной щели, таким образом, увеличивая концентрацию норадреналина и серотонина в ней и улучшая нейрохимическую передачу от нейрона к нейрону. Считается, что интенсификация передачи нейромедиаторов обуславливает терапевтический эффект.Антидепрессанты из группы ингибиторов МАО (моноаминооксидазы) препятствуют разрушению нейромедиаторов в пресинаптическом нейроне, повышая количество высвобождаемого в межнейрональную щель активного вещества. В последнее время обнаруживается всё больше фактов прямого воздействия антидепрессантов и на дофаминовый обмен в ЦНС. Также один из важных механизмов заключается в изменении нейрональной генной экспрессии, вызываемой антидепрессантами.Влияние лекарственных препаратов из группы антидепрессантов на холинэргические, гистаминовые и альфа-1-адренорецепторы приводит к появлению побочных эффектов различной степени выраженности.

**Клинические эффекты антидепрессантов.**

Терапевтические свойства антидепрессантов следующие:

• собственно тимоаналептический (антидепрессивный) – способность улучшать (повышать) патологически сниженное настроение;

• анксиолитический (противотревожный) – способность снижать проявления тревоги;

• стимулирующий – способность активизировать угнетённые депрессией психические и двигательные процессы;

• антифобический – способность купировать проявления страха (в том числе навязчивого), паники;

• седативный и гипнотический – способность затормозить психические процессы вплоть до состояния медикаментозного сна.

Антидепрессанты из разных групп обладают различной степенью выраженности указанных терапевтических свойств. Обычно терапевтический эффект антидепрессантов развивается через 2-3 недели их применения в адекватных дозах.

**Показания** для назначения антидепрессантов в психиатрической и общемедицинской практике в настоящее время чрезвычайно широки.

К психиатрическим показаниям относятся:

• большая депрессия (F32)
• биполярная депрессия (F31)
• циклотимия (F34.0)
• дистимия (F34.1)
• паническое расстройство (F41.0)
• социальные фобии (F40.1)
• обсессивно-компульсивное расстройство (F42)
• нервная анорексия с булимией (F50.0, F50.2)
• невротические и соматоформные расстройства (F45, F48)
• посттравматическое стрессовое расстройство (F43.1)
• энурез (F98.0)
• любые органические и функциональные психозы, протекающие с синдромом депрессии, расстройства личности.

В общемедицинской клинической практике антидепрессанты применяют при нейропатических болях, головных болях напряжения, психосоматических заболеваниях, паркинсонизме, болезни Альцгеймера, алкогольной и иного вида зависимости, предменструальном синдроме, психовегетативных расстройствах любых соматических заболеваниях, осложнённых депрессивным синдромом.Дозы и режим приёма антидепрессантов зависит от их фармакокинетических свойств. Классические трициклические антидепрессанты требуют подбора терапевтических дозировок в пределах от 75 до 300 мг в сутки и приема не менее трёх раз в сутки. Современные серотониновые антидепрессанты часто не требуют подбора дозировки и могут назначаться однократно в день. Длительность терапии депрессии составляет не менее 6 недель. Часто требуется проведение поддерживающей терапии после купирования болезненных проявлений для предупреждения рецидива и профилактики последующих фаз болезни.

**Тема 4. Ноотропные препараты.**

По определению ВОЗ, ноотропы — это средства, оказывающие прямое активирующее влияние на обучение, улучшающие память и умственную деятельность, а также повышающие устойчивость мозга к повреждающим факторам — гипоксии, травмам, интоксикациям. Способность препаратов этой группы улучшать когнитивные функции позволила называть их как «стимуляторы познавания». Сам термин «ноотропы» (греч., noos - мышление, разум; tropos - направление) был предложен в 1972г., в отношении препарата пирацетам (ноотрорпил). **Классификация.** Необходимо отметить, что общепринятой классификации ноотропов в настоящее время не существует. В целом, препараты, обладающие ноотропным действием делятся на:

1. *собственно ноотропные средства с преобладающим когнитивным действием (истинные ноотропы)*; К ним относятся рацетамовые производные нейрометаболического типа действия (пирацетам, анирацетам, оксирацетам, и др.); холинергические средства, влияющие на различные звенья холинергической нейротрансмиссии в мозге: синтез и высвобождение ацетилхолина (холина хлорид, фосфатидилсерин, ацетил-L-карнитин и др.), ингибирование ацетилхолинэстеразы (физостигмин, амиридин, галантамин и др.), связывание с холинорецепторами (оксотреморин, бетанехол); нейропептиды и их аналоги (АКТГ, вазопрессин, соматостатин и др.); вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот (мемантин, нооглютил и др.).

2. *ноотропоподобные средства комплексного типа действия (нейропротекторы)*. К ним, в частности относятся препараты, усиливающие мозговое кровообращение, микроциркуляцию и метаболизм (винпоцетин, винкамин, винконат, ницерголин, циннаризин, флунаризин, нимодипин), ксантиновые производные пентоксифиллина (карнитин, фосфатидилсерин, натрия оксибат), витамины и их производные (пиридоксин, пантотеновая кислота, фолиевая кислота, витамин Е), промежуточные продукты метаболизма клетки (оротовая и янтарная кислоты), энергодающие субстраты (рибоксин, АТФ, РНК, глюкозо-1- и глюкозо-6-фосфат), комбинированные препараты (инстенон).

**В нашей стране используется классификация ноотропов, предложенная Т.А. Ворониной**:

1. Пирролидоновые ноотропные вещества (пирацетам, этирацетам, анирацетам, оксирацетам и др.).

2. Холинэргические вещества (холин, лецитин, такрин, амиридин и другие).

3. Нейропептиды, их аналоги и фрагменты (эбиратид, N-ацил-пролилдипептиды и др.).

4. Активаторы метаболизма мозга (L-карнитин, ацетил-L-карнитин и др.).

5. Церебральные вазодилятаторы (винкамин и др.).

6. Антагонисты кальция (нимодипин и др.).

7. Антиоксиданты (мексидол, дибунол и др.).

8. Вещества, влияющие на системы возбуждающих и тормозных аминокислот (гаммалон, никотиноил-ГАМК, милацемид, нооглютил и др.).

**Механизм действия.**

Точный механизм терапевтического эффекта ноотропов до конца не известен. Предполагают, что действие ноотропных препаратов основывается на нескольких **механизмах:**

• улучшение энергетического состояния нейронов (усиление синтеза АТФ, антигипоксический и антиоксидантный эффекты);
• активация пластических процессов в ЦНС за счет усиления синтеза РНК и белков;
• усиление процессов синаптической передачи в ЦНС;
• улучшение утилизации глюкозы;
• мембраностабилизирующее действие.

Клинические свойства.
К основным свойствам ноотропов относятся:
• способность стимулировать обмен веществ и энергии в клетках мозга за счет оптимизации биоэнергетических процессов в нервной клетке;
• улучшение работы нейронов, как в норме, так и при действии экстремальных факторов.

**Основными радикалами действия ноотропов являются (А.И. Нисс, 1984).**

1. Психостимулирующий — влияние на апатию, гипобулию, аспонтанность, бедность побуждений, психическую инертность, моторную и интеллектуальную заторможенность.

2. Антиастенический — влияние на слабость, вялость, истощаемость, психическую и физическую астению.

3. Транквилизирующий — воздействие на раздражительность, эмоциональную лабильность.

4. Антидепрессивный — влияние на пониженное настроение.

5. Повышение уровня бодрствования.

6. Противоэпилептический — действие на пароксизмальную активность.

7. Ноотропный — действие на задержку умственного развития и нарушения высших корковых функций.

8. Мнемотропный — влияние на обучение и память.

9. Адаптогенный — повышающий толерантность к различным экзогенным факторам, в том числе и медикаментозным средствам.

10. Вазовегетативный — уменьшающий головные боли, головокружения, вегетативною лабильность.

11. Противопаркинсонический — воздействующий на экстрапирамидные паркинсонические расстройства.

12 Антидискинетический — воздействующий на эктрапирамидную дискинетичекую симптоматику.
Ноотропы применяются, в первую очередь, при лечении заболеваний центральной нервной системы, сопровождающихся поражением функций головного мозга, вследствие нарушений метаболизма головного мозга и кровотока.

**Основные показания** к их назначению (преимущественно как компонента комплексной терапии):

• расстройства функций головного мозга у пожилых вследствие дегенеративных и сосудистых нарушений;

• цереброваскулярные заболевания, в том числе последствия инсульта, посттравматические острые и хронические поражения функций головного мозга;

• нарушения функций головного мозга при алкоголизме, в том числе при абстиненции и психоорганическом синдроме алкогольного генеза;

• болезнь Альцгеймера в пожилом возрасте;

• коматозные состояния сосудистого, травматического или токсического генеза;

• нарушения памяти, головокружение, снижение концентрации внимания, эмоциональная лабильность и другие проявления астенического синдрома различного генеза, а также синдром "хронической усталости";

• расстройства функций головного мозга у детей с минимальной мозговой дисфункцией (рассеянность, умственная утомляемость, сниженная концентрация внимания, гиперкинезия, дислексия);

• профилактика церебральных нарушений у новорожденных из групп повышенного риска (асфиксия или гипоксия в родах, нарушения питания из-за плацентарной недостаточности, недоношенности, инфекционных заболеваний матери и т.д.);

• проявляющаяся нарушениями обучаемости умственная отсталость различной этиологии у детей (перинатальные повреждения, травмы головы в грудном возрасте, сотрясение головного мозга, энцефалиты, генетическая патология и др.).

Ноотропы широко используется в комплексной терапии заболеваний головного мозга. Они усиливают терапевтические эффекты некоторых антидепрессантов, антиконвульсантов, уменьшают последствия длительного приема нейролептиков. Основной областью применения ноотропов у здоровых людей является профилактика стрессогенных состояний, поддержание работоспособности в критических ситуациях.

**Тема 5 Транквилизаторы и снотворные**

**Транквилизаторы (анксиолитики)** - успокаивающие средства, не изменяющие сознание. Большинство транквилизаторов оказывает анксиолитическое (устраняющее тревогу) действие, уменьшает нервное напряжение, не влияя на другие функции мозга.
В современной литературе для обозначения препаратов этой группы используются также термины анксиолитические средства и противотревожные средства. Отдельно выделяют снотворные средства (гипнотики) - вызывающие сон.

**Классификация транквилизаторов.**
Классификация транквилизаторов производится по химической структуре и по клиническому действию.

К основным группам транквилизаторов по химической структуре относятся:

1) производные глицерола (мепробамат);

2) производные бензодиазепина (элениум, диазепам, лоразепам,феназепам,
клоназепам, альпразолам и многие другие);

3) производные триметоксибензойной кислоты (триоксазин);

4) производные азапирона (буспирон);

5) производные другой химической структуры (амизил,гидроксизин,
оксилидин, мебикар, мексидол и др.).

**Классификация препаратов преимущественно с гипнотическим и анксиолитическим действием (Fleming, Shapiro,1992).**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|   | **гипнотики** | **анксиолитики** |
| **бензодиазепины** | Флуразепам; нитразепам (Dalmane)Темазепам (Restoril,Signopam)Триазолам (Halcion)Радедорм (Radedorm)Квазепам (Cvazepam)Мидазолам (Dormicum)Эстазолам | Хлордиазепоксид (Librium)Диазепам (Valium), сибазон, RelaniumАльпрозалам (Xanax, Cassadan)Лоразепам (Ativan, Merllit)Оксазепам (Serax)Хлоразепат, клоразепам (Tranxene)Бромазепам (Bromazepam)Кетазолам (Cetazolam)Клоназепам (Clonazepam) |
| **небензодиазепины** | Зопиклон (Imovan, Ivadal)Этинамат (Valmid)Золпидем (Ambien)Доксиламин (Donormil) | Мепробомае (Equanil)Гидроксизин (Vistaril, Atarax)Буспирон (BuSpar)Бромокриптин (Bromocriptine) |

**Механизм действия.**

Механизмы действия транквилизаторов до сих пор недостаточно ясны. Под влиянием транквилизаторов уменьшается возбудимость подкорковых областей головного мозга (лимбической системы, таламуса, гипоталамуса), ответственных за осуществление эмоциональных реакций, и тормозится взаимодействие между этими структурами и корой большого мозга.Бензодиазепиновые транквилизаторы активно воздействуют на ГАМКергические системы; потенцируя центральное ингибиторное действие гаммааминомасляной кислоты (ГАМК) за счет ее высвобождения. Большинство препаратов хорошо адсорбируются в желудочно-кишечном тракте и достаточно быстро действуют за счет хорошего проникновения через гемато-энцефалический барьер. Метаболизм большинства транквилизаторов проходит в печени.

**Клиническое применение.**

Наряду с антидепрессантами транквилизаторы получили наиболее широкое распространение в психофармакотерапии, что обусловлено их широким спектром действия, незначительными побочными явлениями и осложнениями при правильном использовании, их способностью нормализовывать не только психическую, но и вегетативно-соматическую сферу.Общее для всех транквилизаторов действие заключается в успокаивающем эффекте, сопровождающемся чувством расслабления. При этом происходит купирование чувства тревоги, эмоционального напряжения, страха непсихотического происхождения, нарушения сна. Однако, транквилизаторы оказывают не только анксиолитическое действие. Они обладают в разной степени анксиолитическим (антифобическим), гипнотическим, миорелаксантным и противосудорожным свойствами. Показания к применению транквилизаторов охватывают весь спектр тревожно-фобических и обсессивно-компульсивных расстройств.В клинике аффективных расстройств транквилизаторы (в комбинации с антидепрессантами) эффективны при неглубоких тревожных, истерических, деперсонализационных, соматизированных и ипохондрических депрессиях, а также при смешанных состояниях. Многие из транквилизаторов обладают противосудорожным и миорелаксирующим свойствами. Использование их в терапевтических дозах не вызывает значительных изменений познавательной деятельности и восприятия. Многие из препаратов этой группы оказывают выраженное гипнотическое действие и используются преимущественно как снотворные средства. В отличие от нейролептиков транквилизаторы не обладают выраженной антипсихотической активностью и применяются в качестве дополнительного средства при лечении психозов – для купирования психомоторного возбуждения и коррекции побочных эффектов нейролептиков.Транквилизаторы находят широкое применение в общемедицинской практике. Препараты этого класса показаны в первую очередь:

• при соматоформных расстройствах в форме органных неврозов (кардио- и ангионеврозы, синдром гипервентиляции, синдром «раздраженного желудка», «раздраженной толстой кишки» и др.)

• при преобладании в клинической картине алгий, конверсионных и вегетативных проявлений. В качестве дополнительного средства они используются:

• при психосоматических заболеваниях: (эмоциогенная стенокардия, психогенно провоцированные приступы бронхиальной астмы или обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки)

• при неврологических заболеваниях (дегенеративных, сосудистых, нейроинфекционных, травматических и др.), протекающих с подкорковыми синдромами и преобладанием двигательных расстройств (повышение мышечного тонуса, тремор, акатизия)

• при соматической патологии: (синусовая тахикардия при органических поражениях сердечнососудистой системы)

• в анестезиологии и реаниматологии.

**Тема 6 Психостимуляторы, препараты лития и препараты с противосудорожной актвиностью.**

К **психостимуляторам** относятся лекарственные препараты, оказывающие активирующее влияние на течение патологически угнетенных психических процессов. Психостимуляторы активируют психические процессы и у здоровых людей, повышая интеллектуальную деятельность, ускоряя процессы мышления, повышая моторную активность и работоспособность с временным устранением усталости и сонливости. При этом действие препаратов этой группы часто сопровождается эйфорией и эмоциональной напряжённостью, вызывает нарушение сна вплоть до бессонницы.
Большинство психостимуляторов, используемых в отечественной и западной психиатрии по механизму действия являются симпатомиметическими аминами, прототипом которых был амфетамин. Происходит высвобождение всех нейротрансмиттеров из пресинаптических окончаний, усиливается и пролонгируется их эффект в зоне нейро-химической передачи.

**Классификация психостимуляторов.**

1. Производные ксантина (кофеин, кофеин-бензоат натрия)
2. Производные фенилалкиламина (амфетамина сульфат (фенамин), первитин, MDMA)
3. Производные фенилалкилсиднонимина (сиднокарб, сиднофен)
4. Производные пиперидина (метилфенидат (меридил, риталин, центедрин)

В Российской Федерации зарегистрированы к клиническому применению:

• мезокарб (сиднокарб)
• сиднофен
• бемитил

Клинические показания к назначению психостимуляторов:

• нарколепсия
• синдром нарушения внимания с гиперактивностью у детей
• невротические расстройства с преобладанием астении, вялости, адинамии
• апато-абулические состояния при шизофрении
• соматогенная астения, гиподинамия, подавленность, повышенная утомляемость, в том числе у пожилых.

**Кофеин** в дополнение к рассмотренным показаниям применяется при мигрени, а как препарат с выраженными аналептическими свойствами — при артериальной гипотензии, угнетении дыхательного центра.
При длительном и неконтролируемом приеме развивается привыкание (зависимость) от психостимуляторов. Они также способны обострить имеющуюся продуктивную психотическую симптоматику (бред, галлюцинации).

**Препараты лития** относятся к группе нормотимиков. Литий, как стабилизатор настроения, способен выравнивать патологические колебания настроения, а также обладает профилактическим действием в отношении аффективных (маниакальных, депрессивных) эпизодов. Терапевтическое значение лития было открыто Кейдом в 1949 году. Ведущий механизм действия лития в настоящее время пытаются объяснить гипотезой истощения запасов инозитола и действием лития на белковую внутриклеточную передачу.Наиболее важным условием лечебного действия препаратов лития считается его постоянное присутствие в плазме крови в концентрации 0,8-1,0 ммоль/л. Это требует подбора суточной дозы препарата, особенно при длительной профилактической терапии на протяжении нескольких лет.

**К препаратам лития относятся:**

• карбонат лития короткого (литосан, литонат) и пролонгированного (контемнол, микалит) действия в таблетках;
• сироп цитрата лития;
• оксибутират лития для инъекций.

Показания для назначения препаратов лития:

• биполярное аффективное расстройство (маниакально-депрессивный психоз, F) в период маниакального эпизода, смешанного эпизода и депрессивного эпизода (в последнем случае в сочетании с антидепрессантами), в период ремиссии для профилактики новых эпизодов (фаз);
• циклотимия (F
• шизоаффективный психоз (F;
• расстройство личности эмоционально неустойчивого, пограничного типа (F.

К группе нормотимиков также можно отнести препараты с основным противосудорожным действием карбамазепин и препараты вальпроевой кислоты.
Антиконвульсанты (противосудорожные) препараты применяются для лечения различных пароксизмальных, судорожных состояний в психиатрической и неврологической практике. Основное действие этой группы препаратов – противоэпилептическое. Разнообразные механизмы действия, в основном, сводятся к ослаблению очагового и/или генерализованного возбуждения в головном мозге.

**Классификация противосудорожных препаратов:**

• БАРБИТУРАТЫ – фенобарбитал, бензонал.
• ПРОИЗВОДНЫЕ ГИДАНТИОНА – дифенин.
• ПРИМИДОН – гексамидин.
• СУКЦИНИМИДЫ – суксилеп.
• КАРБАМАЗЕПИНЫ – финлепсин, зептол, тегретол, карбасан.
• ВАЛЬПРОАТЫ – депакин, энкорат, конвулекс, апилепсин.
• БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ – клоназепам, антелепсин, нитразепам, ривотрил.
• ДРУГИХ ГРУПП – ламиктал, хлоракон, тапомакс.

**По механизму действия** все известные противосудорожные препараты могут быть отнесены к четырем основным группам:

• действующие преимущественно посредством ингибирования высвобождения возбуждающих медиаторов путем блокады натриевых каналов (фенитоин, карбамазепин, ламотриджин);

• действующие преимущественно посредством усиления ГАМК-эргической передачи (бензодиазепины, барбитураты, вигабатрин, габапентин, тиагабин);

• стабилизирующие таламические нейроны посредством ингибирования кальциевых каналов Т-типа (этосуксимид);

• оказывающие действие посредством сочетания упомянутых механизмов (вальпроевая кислота, фелбамат, топиромат, зонизамид).

**Показаниями** для назначения антиконвульсантов является любая эпилепсия (генуинная, симптоматическая), проявляющаяся судорожными приступами или протекающая с бессудорожными пароксизмами (психомоторными, психосенсорными, автоматизмами и др). Выбор лекарственного препарата определяется видом и чистотой приступов, локализацией патологического эпилептического очага в головном мозге, наличием признаков изменения личности или эпилептического слабоумия. Противосудорожные препараты используются в комплексной терапии эпилептических психозов и эпилептического статуса. Барбитураты помимо противосудорожного оказывают выраженное седативное (сомнолентное) действие. Карбомазепин также купирует дисфорические колебания настроения у больных эпилепсией