

Кафедра фармакологии ИФМХ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
(Пироговский университет)

Методическая разработка

для аудиторной и внеаудиторной работы
студентов III курса лечебного, педиатрического и
фармацевтического факультетов

**Тема: «Антипсихотические средства. Средства, применяемые при
аффективных расстройствах. Психостимуляторы. Ноотропы.
Лекарственные средства, применяемые для лечения деменции»**

Составители:

доцент кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава
России (Пироговский университет), к.м.н. Д.Е. Юров
профессор кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский университет), к.м.н. Г.В. Кукушкин

Москва 2025

Глава 1. Антипсихотические средства

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕРМИНЫ

Ажитация (франц. agitation возбуждение) – двигательное возбуждение с аффектом тревоги и страха

Акатизия (acathisia; a- + греч. kathisis усаживание) – двигательное расстройство, проявляющееся в постоянном стремлении пациента к движению и невозможностью сидеть неподвижно

Антиэметический (греч. anti- + emesis рвота) – подавляющий или предотвращающий рвоту

Аффект (лат. affectus страсть, душевное волнение) – кратковременная и сильная, положительная или отрицательная эмоция, возникающая в ответ на воздействие внутренних или внешних факторов и сопровождающаяся соматовегетативными проявлениями; иногда термин используют для обозначения эмоции вообще.

Бред – расстройство мышления в виде устойчивых ложных идей, суждений, убеждений, не соответствующих реальности, которые полностью овладели сознанием пациента и не поддаются коррекции.

Галлюцинации – галлюцинации (лат. hallucinatio видения) – расстройства восприятия в виде ощущений и образов, произвольно возникающих без реального раздражителя (объекта) и приобретающих для пациента характер объективной реальности (зрительные, слуховые, обонятельные, осязательные и вкусовые).

Допинг (англ. doping от dore – давать наркотики), вещества, временно усиливающие физическую и психическую деятельность организма, применяемые для улучшения спортивного результата. В 1967 Международный олимпийский комитет принял решение о запрещении допинга в спорте и об организации контроля на допинг на соревнованиях.

Негативная симптоматика – снижение мотивации к целенаправленной деятельности (аволия, или амотивация), снижение социальной активности (асоциальность), снижение способности испытывать удовольствие (ангедония), снижение вербальной продукции и экспрессивности (алогия) и снижение невербальной экспрессивности и восприимчивости (притупление аффекта)

Делирий (delirium; лат. безумие, помешательство; син. синдром делириозный) – острое временное галлюцинаторное помрачение сознания с преобладанием зрительных галлюцинаций, сопровождающееся бредом и двигательным возбуждением

Дислексия (dys- + греч. lexis речь, слово) – специфическое расстройство чтения на фоне

нормального интеллекта, при котором возникают проблемы с распознаванием похожих букв, перестановка букв в слове, трудности с запоминанием букв и слов.

Когнитивный (лат. cognitio познание, изучение, или осознание) – относящийся к процессам, связанным с познанием, мышлением, восприятием, памятью и обработкой информации

Кортикальная миоклония – непроизвольные, кратковременные мышечные подергивания (миоклонии), которые возникают в результате аномальной электрической активности в коре головного мозга.

Острая дистония – двигательное расстройство, сопровождающееся непроизвольными мышечными сокращениями (часто головы и шеи), приводящими к ненормальным позам или повторяющимся движениям.

Паркинсонизм – двигательное расстройство, которое проявляется типичными симптомами болезни Паркинсона (тремор, ригидность, гипокинезия), но вызвано конкретной и потенциально идентифицируемой причиной, например приемом антипсихотических средств.

Поздняя (тардивная) дискинезия (лат. tardus поздний; dyskinesia; дис- нарушение + греч. kinesis движение) – непроизвольные ритмичные движения челюсти, губ, языка (grimасы, высовывание языка, причмокивание), иногда конечностей.

Позитивная симптоматика – галлюцинации, бред, дезорганизованные мысли и ненормальное двигательное поведение (полное отсутствие движений и реакции на стимулы, повторяющиеся ритмичные движения, неконтролируемые выражения лица, не соответствующие эмоциям и др.)

Психоз (греч. psyche разум, душа + -osis ненормальное состояние) – совокупность симптомов, характеризующихся расстройствами восприятия (галлюцинации), мышления (бред), сознания (помрачение сознания), волевой и двигательной сфер.

Шизофрения (греч. schizo разделять, расщеплять + phren ум, разум) – психическое расстройство, характеризующееся сочетанием продуктивной и негативной симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений

Экстрапирамидные симптомы – двигательные расстройства, которые включают паркинсонизм, острую дистонию и акатизию, позднюю (тардивную) дискинезию.

Антипсихотические средства (АПС, антипсихотики) используются для уменьшения проявлений психозов, возникающих при психотических расстройствах, органических заболеваниях головного мозга, приеме некоторых ЛС, а также для купирования психомоторного возбуждения различного генеза.

Их **основное показание** к назначению **шизофрения** – наиболее распространенное психотическое расстройство, которое диагностируется примерно у 1% населения. Обычно она проявляется в подростковом или молодом возрасте, нередко приводя к стойкой инвалидности и сопровождается высоким суицидальным риском. Симптомы заболевания подразделяются на **продуктивные, или позитивные** («+» к типичному поведению) – ажитация, бред, галлюцинации и **негативные** («–» из типичного поведения) – потеря интереса к окружающему, притупление эмоций, отсутствие инициативности, неспособность получить удовольствие от любого вида деятельности, бедность речи.

Первым антипсихотиком был хлорпромазин, введенный в клиническую практику в 1953 году. Несколько позже ЛС этой группы получили название «нейролептики» (греч. neuron – нерв, lepsis – захват), так как они вызывали своеобразную седацию, сопровождавшуюся заторможенностью и эмоциональной индифферентностью, а степень их антипсихотической активности связывали с выраженностью двигательных экстрапирамидных расстройств. Появление в 1972 году клозапина положило начало созданию препаратов нового поколения с минимальным действием (или его отсутствием) на двигательную активность и большей эффективностью в отношении позитивных и особенно негативных симптомов. Такие ЛС получили название «атипичных». В настоящее время антипсихотические средства предлагается классифицировать на ЛС I и II поколения.

Эффективность АПС позволила выдвинуть **несколько гипотез развития шизофрении**.

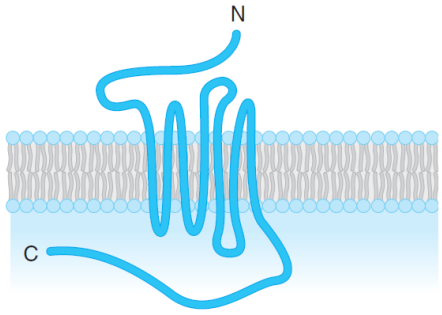
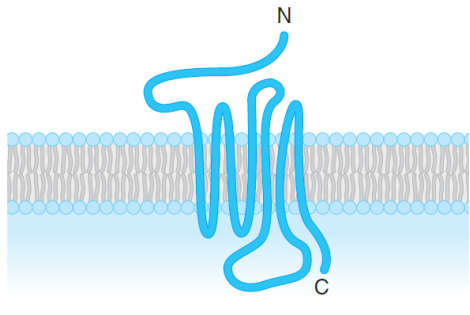
ЛС I поколения («типичные» антипсихотики) имеют высокое сродство к D₂-рецепторам, поэтому вначале постулировалась **гипотеза дофаминового дисбаланса**. Она предполагает наличие гиперактивности мезолимбической дофаминергической передачи в головном мозге, что приводит к появлению продуктивной симптоматики с одновременным снижением дофаминергической активности в мезокортикальном пути, проявляющееся негативными и когнитивными симптомами. Терапевтическое действие (АПС I) достигается при оккупации от 65% до 85% дофаминовых рецепторов (D₂-R) в мозге. Однако при занятии ими более 80% этих рецепторов, возрастает риск развития гиперпролактинемии и паркинсонизма. Антипсихотические ЛС II поколения («атипичные» антипсихотики) имеют меньшее сродство к D₂-рецепторам и большее к 5-HT₂-рецепторам, блокада которых повышает уровень мезокортикальной нейротрансмиссии дофамина и уменьшает выраженность негативных симптомов. Напротив, некоторые галлюциногены, стимулирующие 5-HT₂-рецепторы имитируют развитие продуктивной симптоматики заболевания. Это позволило сформулировать **серотониновую гипотезу** развития шизофрении, которая рассматривает роль серотонина как дополнительный фактор, который может влиять на дофаминовую активность. Не исключено участие и других нейромедиаторов (глутамат, ацетилхолин, глицин) в патогенезе заболевания.

Примерно у 30% пациентов с хронической шизофренией наблюдается неудовлетворительный клинический ответ на лечение АПС I поколения. В связи с этим **ЛС первого выбора в настоящее время являются АПС II поколения**.

Разработаны **инъекционные формы** антипсихотических средств, включающие препараты короткого действия (галоперидол), которые применяют для купирования острого психомоторного возбуждения, и длительного действия (рисперидон, оланзапин и арипипразол), которые вводят с интервалом 1 раз в 2–4 недели для плановой терапии шизофрении. Использование пролонгированных форм позволяет поддерживать терапевтическую концентрацию ЛС на протяжении всего междозового интервала, снижать частоту рецидивов заболевания и повышать приверженность пациентов к лечению.

АПС вызывают многозвенную блокаду как ЦНС, так и вегетативной нервной системы, что может проявляться антагонистическим действием в отношении не только D-R и 5-HT, но и M-холино- и α-адренорецепторов, а также H₁-рецепторов. Вследствие химической неоднородности ЛС данной группы их взаимодействие с рецепторами различается по степени специфичности и аффинности. Это особенно характерно для антипсихотиков II поколения, что определяет их уникальные терапевтические свойства и спектр возможных побочных эффектов.

Рисунок 1-1. Семейства дофаминовых рецепторов

Структура (схематично)	Семейство D ₁ -рецепторов		Семейство D ₂ -рецепторов		
					
Вторичные мессенджеры	↑ цАМФ (через G _s)		↓ цАМФ (через G _i)		
Локализация в ЦНС	D1	D5	D2	D3	D4
	Стриатум Неокортекс	Гиппокамп Гипоталамус	Стриатум S. nigra Гипофиз	Прилежащее ядро Гипоталамус Обонятельный бугорок	Фронтальная кора Продолговатый мозг Средний мозг

Заимствовано и адаптировано из
D.E. Golan et al. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 2017.

Рисунок 1-2. Схема проекций дофаминовых путей головного мозга

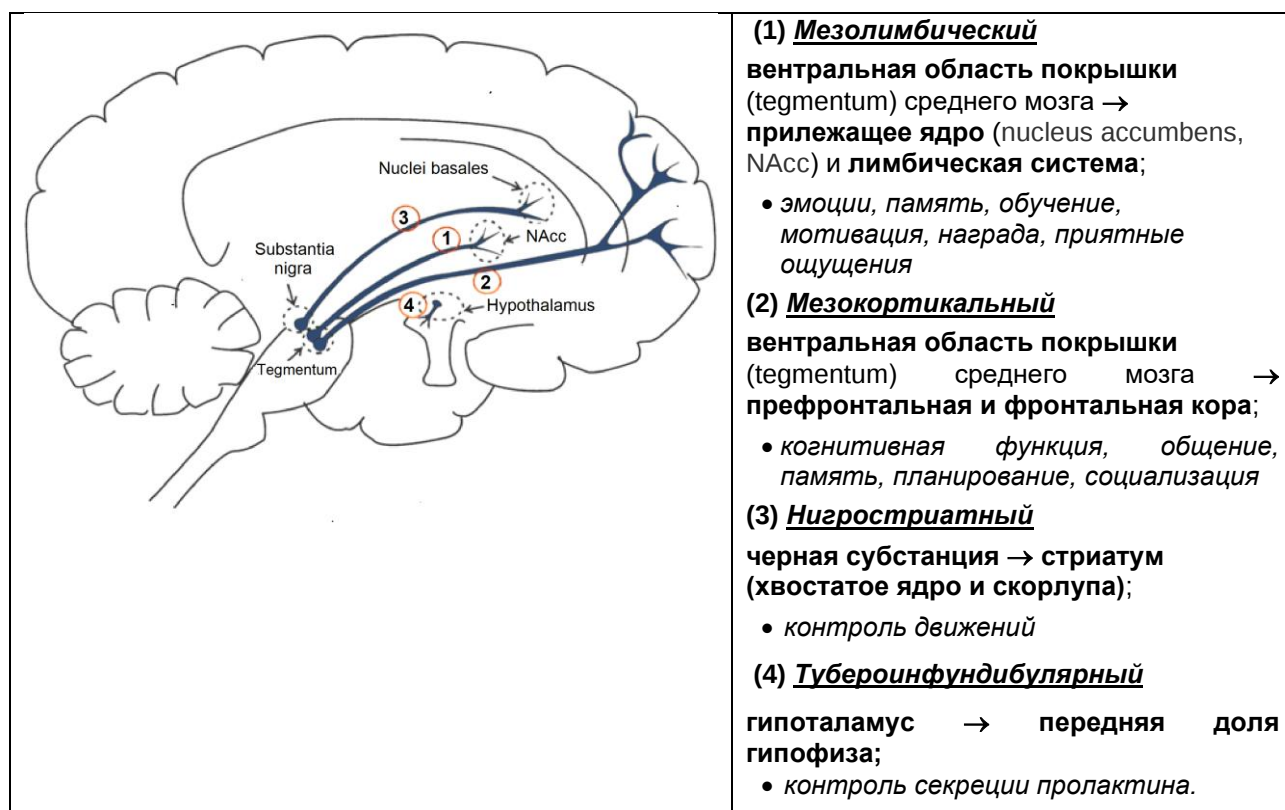


Таблица 1-1. Классификация антипсихотических средств

I поколение («типичные»)	II поколение («атипичные»)
1. Производные фенотиазина - Хлорпромазин 2. Производные бутирофенона - Галоперидол - Дроперидол 3. Производные тиоксантена - Хлорпротиксен	- Клозапин - Оланзапин - Амисульпид - Рisperидон - Кветиапин - Зипрасидон - Арипипразол

Таблица 1-2. Сравнение антипсихотических средств I и II поколений

Характеристика	I поколение («типичные»)	II поколение («атипичные»)
Механизм действия	↓ D ₂ -R (антипсихотический эффект напрямую связан с уровнем аффинности к D ₂ -R)	↓ 5-HT₂-R > D₂-R (20:1) - быстрая диссоциация с D₂-R, частичный агонизм с D₂-R и частичный агонизм с 5-HT_{1A}-R
Эффективность при позитивных симптомах	Высокая	Высокая
Эффективность при негативных симптомах	Низкая	Высокая
Экстрапирамидные симптомы	Высокий риск	Низкий риск
Гиперпролактинемия	Высокий риск	Низкий риск
Метаболические нарушения (сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия)	Низкий риск	Высокий риск (особенно для некоторых препаратов)

Рисунок 1-3. Механизмы действия и фармакологические эффекты АПС I поколения

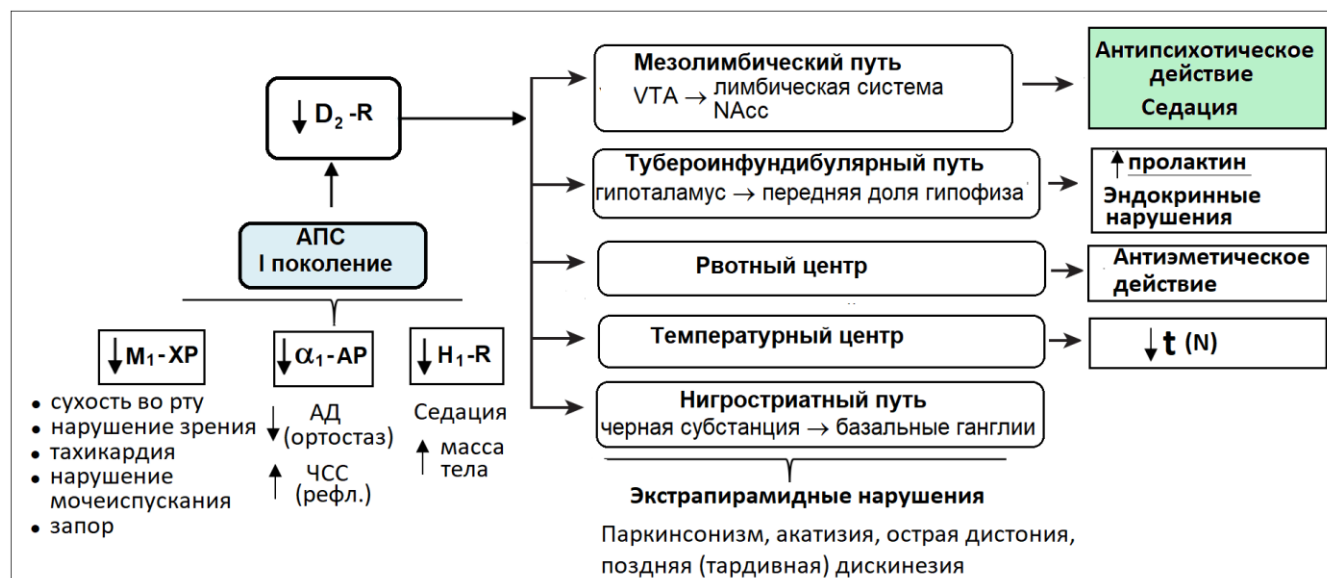


Рисунок 1-4. Механизмы действия и фармакологические эффекты АПС II поколения

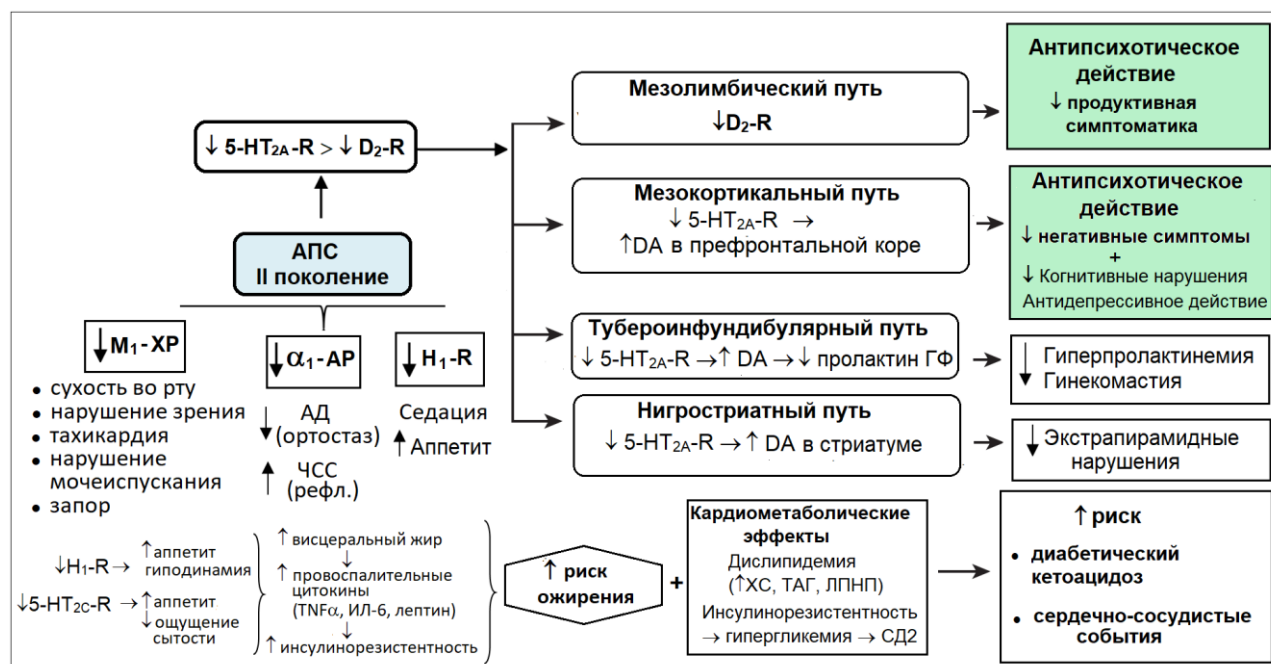


Таблица 1-3. Рецепторный профиль и фармакологические особенности АПС I и II поколений

ЛС	D ₂	D ₄	5-HT ₂	M	α_1	H ₁	Комментарий
I поколение							
Хлорпромазин	+	–	+	+	++	++	Прототип типичных АПС, применяется редко
Галоперидол	++	–	–	–	+	–	• в 50 раз активнее хлорпромазина • $\uparrow\uparrow$ противорвотное действие • ↓ риск увеличения массы тела
Хлорпротиксен	+	–	+	+	+	+	• $\uparrow\uparrow$ холиноблокирующее действие; • седация меньше, чем у хлорпромазина; • слабое антидепрессивное действие
II поколение							
Клозапин	–	++	++	++	++	+	применяется при резистентной к терапии шизофрении; ↓ суицидальные мысли и агрессивное поведение; практически не вызывает ЭПР и гиперпролактинемии; ↑ риск метаболических эффектов агранулоцитоз чаще, чем при приеме других АПС
Оланзапин	+	–	++	+	+	+	↑ риск метаболических эффектов; ↑ холиноблокирующее действие
Амисульпирид	++	–	–	–	–	–	Риск ЭПР, гиперпролактинемии ↓ риск метаболических эффектов
Рisperидон	++	–	++	–	+	+	Седация, артериальная гипотензия ↑ риск метаболических эффектов Высокие дозы → ЭПР, ↑ пролактин
Кветиапин	+	–	++	+	+	+	↑ риск метаболических эффектов
Зипрасидон	++	–	++	–	++	+	↓↓ риск метаболических эффектов ↓ обратный захват 5-НТ и НА из синаптической щели; ↑ 5-HT _{1A} -рецепторы
Арипипразол	+	+	++	–	+	+	↓ риск метаболических эффектов ↓ пролактин частичный агонист D ₂ и 5-HT _{1A} и антагонист 5-HT _{2A}

Таблица 1-4. Механизмы терапевтических эффектов и побочных действий антипсихотиков

Рецептор / Локализация		Терапевтические эффекты	Побочные действия
↓D₂	Лимбическая система	Уменьшение проявлений психоза (позитивные симптомы: галлюцинации, бред) Стабилизация настроения	
	Стриатум		Экстрапирамидные симптомы* (паркинсонизм, акатизия, дистония)
	Гипоталамус Гипофиз	Гипотермическое действие	Гиперпролактинемия → галакторея, аменорея, эректильная дисфункция Злокачественный нейролептический синдром**
	Триггерная зона рвотного центра	Антиэметическое действие	
↓D₄	Лимбическая система	Возможно улучшение когнитивных функций и негативных симптомов шизофрении, уменьшение экстрапирамидных симптомов	Недостаточно изучены
↓5-HT_{2A}	Префронтальная кора Лимбическая система Гипоталамус	Уменьшение негативных симптомов и улучшение настроения Снижение депрессии и тревоги Ослабление экстрапирамидных симптомов Уменьшение влияния DA на секрецию пролактина	Седация Увеличение массы тела
↓5-HT_{2C}	Лимбическая система Префронтальная кора Гипоталамус	Анксиолитический эффект Антидепрессивный эффект	Седация Повышение аппетита, увеличение массы тела Нарушение метаболизма глюкозы, риск сахарного диабета
↑5-HT_{1A}	Префронтальная кора Гиппокамп	Анксиолитический и антидепрессивный эффекты, уменьшение негативных симптомов	Возможно, ↓АД
↓H₁	ЦНС Гипоталамус	Седация (может быть полезна для купирования острого психоза)	Сонливость Повышение аппетита, увеличение массы тела
↓α₁-АР	Лимбическая система Сосуды	Седация (может быть полезна для купирования острого психоза) Уменьшение тревоги и агрессии Гипотермия	Ортостатическая гипотензия Рефлекторная тахикардия
↓M₁-ХР	ЦНС Периферическая нервная система	Уменьшение экстрапирамидных симптомов	Спутанность сознания, нарушение когнитивных функций, включая расстройства памяти Сухость во рту, нарушение аккомодации, запоры, тахикардия
—	—	—	Гематотоксичность (клозапин), метаболический синдром, удлинение интервала QT на ЭКГ, гепатотоксичность, фотосенсибилизация

Примечания

*— с целью коррекции назначаются центральные М-холиноблокаторы (тригексифенидил)

**— Клинические проявления: мышечная ригидность, судороги, сухость кожи, гипертермия до высоких цифр, лейкоцитоз, повышение уровня креатинкиназы, почечная недостаточность, лабильность АД и ЧСС.

Неотложная помощь: немедленная отмена антипсихотиков, введение дантролена, и бромокриптина.

Вопросы и задания по теме: «Антипсихотические средства»

- Назовите позитивные и негативные симптомы шизофрении.
 - Объясните нейротрансмиттерные теории психоза.
 - Как классифицируются антипсихотические средства?
 - Объясните механизм развития антипсихотического, седативного, гипотензивного, противорвотного эффектов, вызываемых антипсихотическими средствами.
 - В чем основные различия между антипсихотическими средствами I и II поколения.
 - Опишите экстрапирамидные симптомы, вызываемые антипсихотическими средствами. Какова их медикаментозная коррекция.
 - Что такое злокачественный нейролептический синдром? Каковы подходы к его лечению?
 - Каковы фармакологические особенности хлорпроликсена, клозапина, оланзапина, рисперидона, кветиапина, zipрасидона, арипипразола?
 - Перечислите показания к применению антипсихотических средств.
1. К антипсихотическим средствам II поколения относят:
 - 1) хлорпроликсен
 - 2) галоперидол
 - 3) рисперидон
 - 4) кветиапин
 - 5) клозапин
 2. Уменьшение продуктивной симптоматики шизофрении при назначении антипсихотических средств I поколения обусловлено:
 - 1) блокадой H₁-рецепторов восходящей ретикулярной формации
 - 2) блокадой D₂-рецепторов мезолимбического пути
 - 3) блокадой M-холинорецепторов нигростриатного пути
 - 4) блокадой α-адренорецепторов восходящей ретикулярной формации
 - 5) стимуляцией D₂-рецепторов тубероинфундулярного пути
 3. Какие фармакологические эффекты антипсихотических средств связаны с блокадой D₂-R?
 - 1) противорвотный
 - 2) антипсихотический
 - 3) гипотензивный
 - 4) гиперпролактинемия
 - 5) психостимулирующий
 4. Появление гинекомастии и галактореи при приеме антипсихотических средств обусловлено блокадой:
 - 1) D₂-рецепторов
 - 2) 5-HT₂-рецепторов
 - 3) M-холинорецепторов
 - 4) α-адренорецепторов
 - 5) H₁-рецепторов
 5. Механизм экстрапирамидных расстройств антипсихотических средств обусловлен блокадой:
 - 1) 5-HT₂-рецепторов
 - 2) M-холинорецепторов
 - 3) D₂-рецепторов
 - 4) α-адренорецепторов
 - 5) H₁-рецепторов.
 6. Выберите правильные утверждения, касающиеся хлорпромазина:
 - 1) оказывает противорвотное действие
 - 2) эффективно устраняет продуктивную симптоматику психоза
 - 3) эффективно устраняет негативную симптоматику психоза
 - 4) оказывает гипотензивное действие
 - 5) вызывает экстрапирамидные расстройства
 7. Выберите правильные утверждения, касающиеся галоперидола:
 - 1) устраняет продуктивную симптоматику шизофрении
 - 2) при его назначении высок риск развития паркинсонизма
 - 3) устраняет негативную симптоматику шизофрении
 - 4) оказывает противорвотное действие
 - 5) оказывает стимулирующее действие на ЦНС

8. Определите ЛС, обладающее следующими свойствами:
- 1) относится ко II поколению антипсихотических средств
 - 2) имеет низкий риск развития метаболических побочных эффектов
 - 3) уменьшает синтез пролактина
 - 4) частичный агонист D₂- и 5-HT_{1A}- и антагонист 5-HT_{2A}-рецепторов
 - 5) не обладает М-холиноблокирующей активностью
9. Определите ЛС, обладающее следующими свойствами:
- 1) относится к группе атипичных антипсихотических средств
 - 2) купирует негативную и продуктивную симптоматику психозов
 - 3) характеризуется низким риском развития экстрапирамидных нарушений и гиперпролактинемии
 - 4) применение сопряжено с риском агранулоцитоза
10. Какие побочные эффекты антипсихотиков, обусловлены блокадой М-холинорецепторов?
- 1) задержка мочи
 - 2) нарушение аккомодации
 - 3) сухость кожи и слизистых
 - 4) брадикардия
 - 5) увеличение внутриглазного давления
11. Какие побочные эффекты характерны для хлорпромазина?
- 1) возбуждение
 - 2) затрудненное мочеиспускание
 - 3) зрительные и слуховые галлюцинации
 - 4) ортостатическая гипотензия
 - 5) тремор и гиперкинезы
12. Выберите противопаркинсоническое средство, используемое для лечения экстрапирамидных расстройств у пациентов с шизофренией:
- 1) бромокриптин
 - 2) прамипексол
 - 3) леводопа
 - 4) тригексифенидил
 - 5) энтакапон

Ситуационные задачи

Задача 1.

Женщина 35-ти лет в связи с выраженным галлюцинаторно-бредовым синдромом в течение длительного времени принимает галоперидол. Несколько дней назад у нее возникла экстрапирамидная дисфункция, включающая брадикинезию и тремор в покое. При осмотре психиатром выявлены глубокие изменения личности, характеризующиеся негативной симптоматикой шизофрении. Рекомендована отмена галоперидола и перевод на терапию клозапином с предварительным выполнением общего анализа крови до первого приема препарата и последующим контролем показателей крови с определенной регулярностью.

Что мотивировало врача к принятию такого решения?

К какой группе лекарственных средств относится клозапин?

Почему психиатр назначил пациентке исследования показателей периферической крови в динамике?

Каковы возможные побочные эффекты клозапина?

Задача 2.

Пациент М., 34 года, доставлен в психиатрический стационар в состоянии острого психомоторного возбуждения: агрессивен, кричит, разбивает предметы, угрожает окружающим, выражены бред преследования и галлюцинации (слышит «голоса, приказывающие крушить все вокруг»). Состояние расценено как опасное для окружающих, требуется быстрое купирование психоза.

Учитывая тяжесть и выраженность симптомов, а также необходимость быстрого эффекта, назначено парентеральное антипсихотическое средство. На фоне проводимой терапии психомоторное возбуждение купировано, однако на 3-й день лечения появились тремор, ригидность мышц шеи и конечностей, замедленная речь и движений, нарушение походки.

Какое антипсихотическое средство, вероятнее всего, было назначено пациенту?

Каким синдромом осложнилось его применение? В чем причина его развития? Какое ЛС для его коррекции может быть назначено?

Глава 2. Лекарственные средства, применяемые при аффективных расстройствах

Аффективные расстройства, или расстройства настроения, представляют собой группу психических заболеваний, характеризующихся нарушением эмоционального состояния.

Клинически они проявляются:

1) депрессивными расстройствами; 2) манией; 3) чередованием депрессивной и маниакальной фаз.

Если у пациента наблюдаются только депрессивные, либо только маниакальные эпизоды, т.е. изменения настроения происходят в одном направлении, аффективное расстройство называют униполярным, а при наличии чередования депрессивных и маниакальных фаз – биполярным. Мания очень редко встречается изолированно. Среди аффективных расстройств особое место занимают униполярная большая депрессия и биполярное расстройство.

Основными клиническими проявлениями **большой депрессии** являются стойкое снижение настроения, утрата интереса и удовольствия от привычных занятий, а также повышенная утомляемость и снижение общей активности. Эти симптомы присутствуют у пациентов большую часть дня на протяжении не менее двух недель. Дополнительно могут наблюдаться изменения аппетита, значительные колебания массы тела, нарушения сна (бессонница или гиперсомния), ощущение никчемности, чувства неполноценности или вины, нарушение когнитивных функций (мышление, концентрация внимания или принятие решений), а также суицидальные мысли. Важно отметить, что кратковременные эпизоды подавленного настроения или грусти не являются признаками истинной депрессии.

При **биполярном аффективном расстройстве (БАР)** депрессивная фаза сменяется **маниакальной**, которая проявляется в значительном повышении настроения, гипертрофированной самооценке (так называемой «мании величия»), ускоренном темпе речи и многословии, также наблюдается увеличение скорости мышления, что субъективно воспринимается как «скачка мыслей». У пациентов отмечаются психомоторное возбуждение, повышенная работоспособность и снижение потребности во сне. Маниакальная фаза может сопровождаться враждебностью и психотическими симптомами, например бредом.

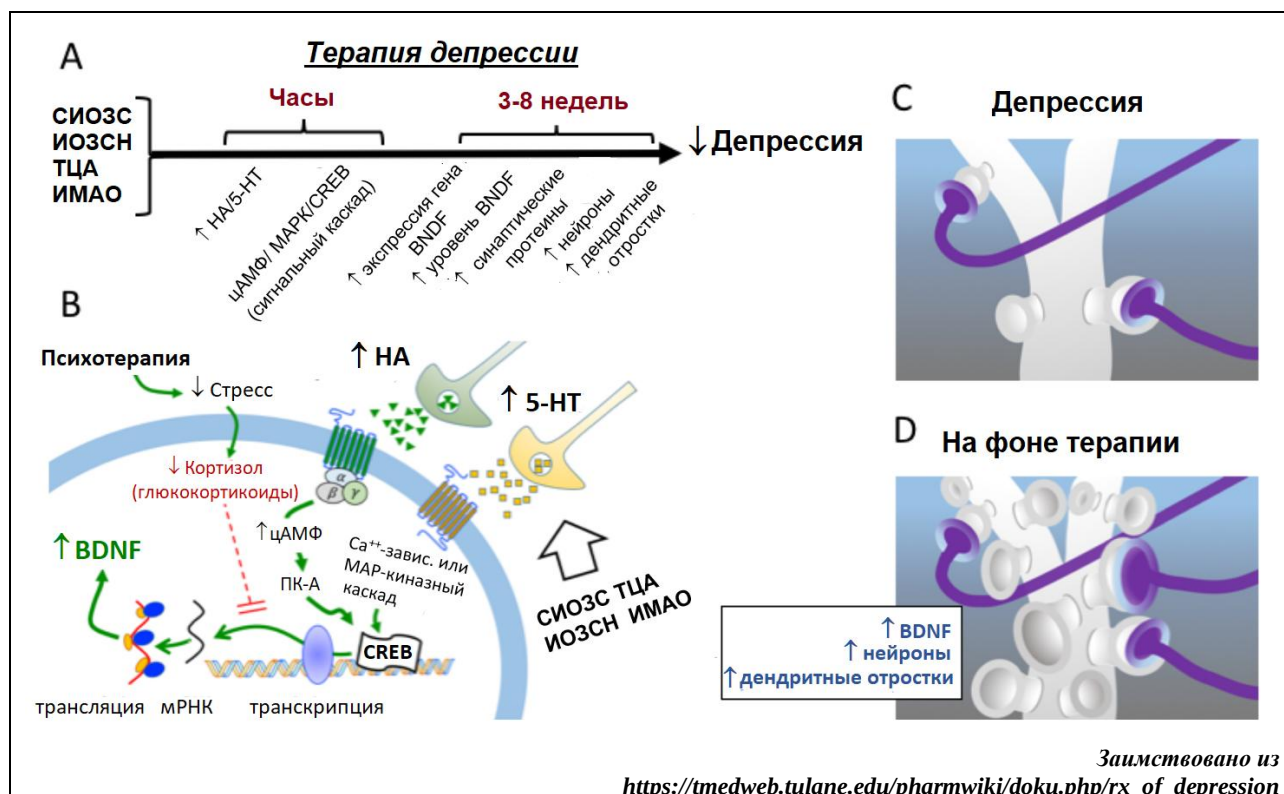
Настроение человека формируется благодаря сложным взаимодействиям различных областей мозга, хотя точные механизмы этого процесса до сих пор полностью не изучены. Для объяснения патологических изменений в настроении было выдвинуто несколько гипотез, среди которых первой стала **«моноаминовая»**, появившаяся в конце 1960-х годов. Она явилась ключевой теоретической основой для создания антидепрессантов. Согласно этой гипотезе, депрессия является результатом функционального дефицита, а мания – функционального избытка моноаминергической (норадренергической и/или серотонинергической) нейротрансмиссии в головном мозге. Прием антидепрессантов приводит к усилению серотонинергических и/или норадренергических механизмов за счет подавления обратного нейронального захвата моноаминов и, соответственно, повышения их уровня в синапсе. Блокада α_2 -рецепторов уменьшает негативный обратный захват высвобожденного норадреналина (НА) и таким образом увеличивает последующее высвобождение НА. Кроме того, α_2 -антагонисты косвенно увеличивают высвобождение серотонина (5-HT). Вследствие этого происходит улучшение настроения.

В начале 2000-х годов была предложена новая концепция, объясняющая механизмы развития депрессивных расстройств, – **«гипотеза нейропластичности»**. К этому времени были получены данные, указывающие на значительное снижение при депрессии уровня транскрипционного фактора **CREB** (cAMP-response element binding protein), который регулирует экспрессию гена белка **BDNF** (brain-derived neurotrophic factor). Этот протеин, известный как мозговой нейротрофический фактор, играет ключевую роль в процессах нейропластичности и нейрогенеза. При депрессивных расстройствах отмечается сокращение объема префронтальной коры и гиппокампа, которое связывают с гибелью или утратой части нейронов. Применение антидепрессантов способствует повышению уровня BDNF, что, в свою очередь, приводит к восстановлению объема этих структур мозга. Поскольку для синтеза BDNF требуется около двух недель, это может объяснять, почему клиническое улучшение после начала приема антидепрессантов наступает лишь через 2–4 недели.

В дополнение к «моноаминовой» и «нейропластической» гипотезам, существуют и иные предположения, пытающиеся объяснить причины возникновения депрессии. В числе механизмов ее развития рассматривают нарушения в функционировании гипоталамо-гипофизарно-адреналовой

системы (стресс), нейровоспаление, дисфункцию нейротрофических факторов, а также влияние наследственных и эпигенетических факторов.

Рисунок 2-1. Нейропластическая гипотеза развития депрессии и действие антидепрессантов



А. Антидепрессанты быстро повышают синаптические уровни моноаминов. В течение нескольких недель повышение экспрессии BDNF приводит к увеличению роста нейронов и повышению регуляции биохимических путей, вовлеченных в синаптическую передачу, что приводит к уменьшению депрессивных симптомов.

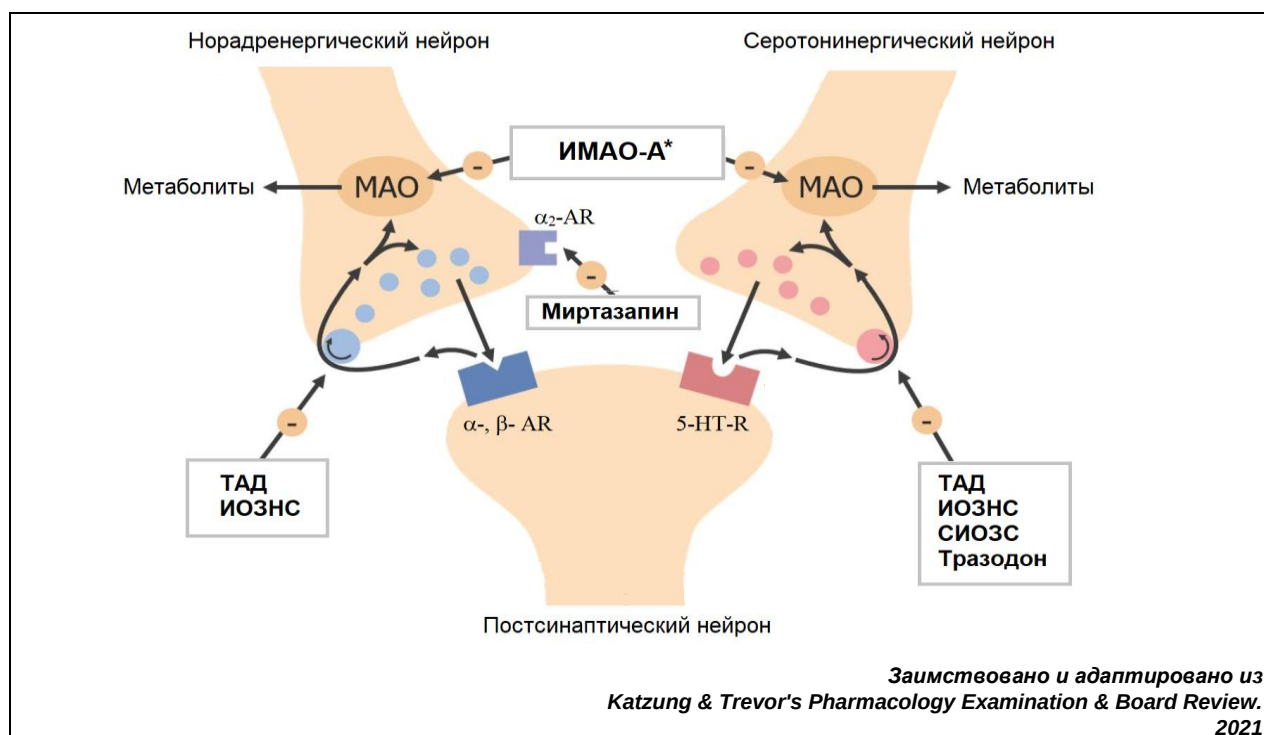
В. Антидепрессанты вызывают быстрое повышение синаптических уровней серотонина и норадреналина, которые активизируют транскрипционный фактор CREB, через различные конвергентные пути передачи сигнала. Стимуляция CREB повышает экспрессию BDNF, что вызывает увеличение роста и пластичности нейронов (**С** и **Д**). Психотерапия за счет снижения уровня стресса и, следовательно, кортизола может вызывать аналогичные и/или дополнительные эффекты.

2.1. Антидепрессанты

Таблица 2.1-1. Классификация антидепрессантов

Группа	ЛС
Трициклические антидепрессанты (ТЦА)	Амитриптилин
Ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина (ИОЗНС)	Венлафаксин Дулоксетин
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)	Флуоксетин Сертралин
Селективные обратимые ингибиторы моноаминоксидазы А (ИМАО-А)	Моклобемид
Атипичные антидепрессанты	Миртазапин Тразодон

Рисунок 2.1-1. Механизм действия антидепрессантов



*— В пресинаптическом нейроне моноамины биотрансформируются моноаминоксидазами (МАО). МАО-А метаболизирует дофамин, тирамин, серотонин и норадреналин, а МАО-В – дофамин и тирамин. В случае приема ЛС, ингибирующих МАО, возможно развитие опасного для жизни, но полностью предотвратимого тираминового («сырного») синдрома → тирамин, содержащийся в некоторых продуктах (выдержанные сыры, копчености, красное вино, пиво, квашеная капуста) + ИМАО → стимуляция выброса норадреналина → гипертонический криз.

Таблица 2.1-2. Аффинность различных классов антидепрессантов к пресинаптическим транспортерам и рецепторам

ЛС / Рецепторные мишени	SERT*	NET*	5-HT _{2A}	5-HT _{1A}	5-HT ₃	M ₁	α ₁	α ₂	H ₁
Трициклические антидепрессанты (ТЦА)									
Амитриптилин	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина (ИОЗНС)									
Венлафаксин	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Дулоксетин	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)									
Флуоксетин	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Сертралин	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Атипичные антидепрессанты									
Миртазапин	-	-	+	-	+	-	-	+	+
Тразодон	+	-	+	-	-	-	+	-	+

* SERT – серотониновый транспортер; NET – норадреналиновый транспортер

Таблица 2.1-3. Сравнительная характеристика типичных антидепрессантов

Класс ЛС	ТЦА Амитриптилин	ИОЗСН Венлафаксин	СИОЗС Флуоксетин	ИМАО Моклобемид
Механизм действия	Ингибирование обратного захвата НА и 5-НТ	Ингибирование обратного захвата НА и 5-НТ	Ингибирование обратного захвата 5-НТ	Обратимое ↓ МАО-А ⇒ ↑ 5-НТ, НА
Фармакол. эффекты	Антидепрессивный, анксиолитический, анальгетический			
	Седативный М-холиноблок. α-адреноблок. Антигистаминный	Стимулирующий	Стимулирующий Анорексигенный Антиагрегационный	Стимулирующий
Показания	Депрессия			
	Тревожное расстройство Хронический болевой синдром	Тревожное расстройство Хронический болевой синдром Мигрень (без депрессии)	Нервная булимия	Тревожное расстройство
Побочные эффекты	Седация; Антихолинергические эффекты (сухость во рту, ↑ ЧСС, нарушение мочеиспускания, запор, ↑ ВГД, нарушение зрения, спутанность сознания); ортостатическая гипотензия	Тошнота, головокружение, артериальная гипертензия, гипергидроз, эректильная дисфункция; геморрагический синдром	Тошнота, анорексия, рвота; бессонница, беспокойство, головокружение, тремор, головная боль; эректильная дисфункция; геморрагический синдром	Головная боль, бессонница, тахикардия, диспепсия Крайне редко: тираминовый («сырный») синдром
		<u>Серотониновый синдром*</u> спутанное сознание, мышечная ригидность, тремор, гипертермия, тахикардия, артериальная гипертензия, профузное потоотделение, диарея		

Примечание.

* состояние, представляющие угрозу для жизни. **Причины:** прием СИОЗС, ИОЗСН, их комбинации с ЛС для лечения мигрени (триптаны, эрготамин), антидепрессантами (ТЦА, ИМАО), опиоидными анальгетиками (трамадол, тапентадол), психостимуляторами (кокаин, метамфетамин), анксиолитиком бупропионом, антибиотиком линезолидом.

Неотложная помощь: Прекращение приема серотонинергических препаратов, внутривенная инфузия кристаллических растворов, снижение температуры тела, бензодиазепины, ципрогептадин (блокатор 5-НТ₂-R).

Таблица 2.1-4. Сравнительная характеристика атипичных антидепрессантов

ЛС	Миртазапин	Тразодон
Механизм действия	↓ пресинаптические α ₂ -АР → ↑ [НА] и [5-НТ] ↓ 5-НТ _{2A} -R → ↑ [5-НТ] ⇒ ↑ 5-НТ _{1A} -R ↓ 5-НТ ₃ -R; ↓ H ₁ -R	↓ 5-НТ _{2A} -R → ↑ [5-НТ] ⇒ ↑ 5-НТ _{1A} -R; Ингибирование обратного захвата 5-НТ ↓ α ₁ -АР; ↓ H ₁ -R
Фармакол. эффекты	Антидепрессивный	
	Седативный, анксиолитический, анальгетический, противорвотный	Седативный, гипотензивный
Показания	Депрессия	
	с бессонницей, снижением веса	с тревогой или без нее
Побочные эффекты	Седация, сонливость, повышение аппетита и увеличение массы тела	Головная боль, головокружение, сухость во рту, седация, ортостатическая гипотензия, приапизм (патологическая эрекция полового члена)

3.2. Стабилизаторы настроения

В настоящее время общепризнанного определения понятия «стабилизаторы настроения» не существует. Принято считать, то к ним можно отнести ЛС, которые устраняют и предотвращают рецидив маниакальных и депрессивных симптомов при БАР. Кроме лития карбоната, к стабилизаторам настроения относят также некоторые антипсихотики и противоэпилептические средства.

Литий карбонат и антипсихотик II поколения кветиапин доказали свою эффективность в уменьшении интенсивности симптомов хотя бы одного из «полюсов» заболевания без провокации обострения противоположного «полюса». При проведении терапии пациентов с БАР необходимо учитывать, что антидепрессанты могут вызывать маниакальные симптомы, а антипсихотики I поколения способны ухудшать течение депрессии.

Некоторые противоэпилептические средства, такие как вальпроевая кислота, ламотриджин и карбамазепин, также используются для стабилизации настроения. Эти лекарственные средства помогают уменьшать частоту и интенсивность маниакальных и депрессивных эпизодов, тем самым улучшая качество жизни пациентов.

Таблица 3.2-1. Фармакология лития карбоната

	Механизм действия до конца неизвестен 1) ↓ монофосфатаза инозитола. ⇒ ↓ регенерация Фиф₂ (предполагается, что во время маниакального эпизода значительно увеличена активность фосфатидилинозитольного пути → ↑ синтез BDNF) 2) ↓ гликогенсинтаза киназы 3 (GSK3) – фермент, участвующий в деградации BDNF (вероятное антидепрессивное действие)
Фармакологические эффекты	• Нормотимический (стабилизация настроения) • Антидепрессивный
Показания к назначению	• Маниакальные и гипоманиакальные состояния различного генеза • БАР
Побочные эффекты	1. ЖКТ: тошнота, рвота, диарея. 2. ЦНС: тремор, атаксия, сонливость, головная боль, мышечная слабость, невнятная речь. 3. Почки: интерстициальный нефрит, полиурия, полидипсия (угнетение действия АДГ). 4. Гипотиреоз (↓ высвобождение тиреоидных гормонов), увеличение веса. 5. Лейкопения, фолликулиты, эректильная дисфункция
Острая интоксикация литием: спутанность сознания, судороги, аритмия, кома, летальный исход ↓ Прием лития следует немедленно прекратить, внутривенно → NaCl 0,9% (для восстановления уровня Na⁺, что способствует выведению Li⁺)	

Вопросы и задания по теме: «Лекарственные средства, применяемые при аффективных расстройствах»

- Назовите антидепрессанты, блокирующие обратный нейрональный захват норадреналина; серотонина; норадреналина и серотонина.
- Назовите основные показания к назначению антидепрессантов.
- Укажите, через какое время после назначения антидепрессантов наступает антидепрессивный эффект.
- Почему нужно проявлять осторожность при назначении трициклических антидепрессантов пациентам с глаукомой, ДГПЖ, сердечно-сосудистой патологией?
- Назовите механизм действия, показания к назначению, побочные эффекты лития карбоната.

1. Выберите трициклический антидепрессант:

- 1) венлафаксин
- 2) мirtазапин
- 3) амитриптилин
- 4) тразодон
- 5) моклобемид

2. Укажите механизм действия дулоксетина:

- 1) ингибирует обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина
- 2) стимулирует центральные α_2 -адренорецепторы
- 3) селективно ингибирует обратный нейрональный захват норадреналина
- 4) блокирует Na^+ -каналы
- 5) селективно ингибирует обратный нейрональный захват норадреналина

3. Выберите ЛС, обладающее следующими свойствами:

- 1) применяется при депрессии
- 2) селективно угнетает обратный нейрональный захват серотонина
- 3) не обладает седативным и гипотензивным действием
- 4) вызывает бессонницу, тремор, судороги
- 5) снижает аппетит

4. Выберите ЛС, обладающее следующими свойствами:

- 1) применяется для лечения депрессии
- 2) угнетает обратный нейрональный захват моноаминов
- 3) увеличивает в головном мозге концентрацию норадреналина, серотонина
- 4) обладает выраженным седативным и анальгетическим эффектом, α -адрено- и М-холиноблокирующими свойствами
- 5) относится к трициклическим антидепрессантам

5. Выберите ЛС, обладающее следующими свойствами:

- 1) применяется для лечения депрессии
- 2) блокирует пресинаптические α_2 -адренорецепторы и увеличивает высвобождение норадреналина и 5-НТ в ЦНС
- 3) оказывает седативный эффект
- 4) повышает аппетит
- 5) увеличивает массу тела

6. Выберите правильные утверждения:

- 1) амитриптилин вызывает повышение артериального давления, стимулируя α_1 -AR
- 2) флуоксетин может спровоцировать развитие «серотонинового синдрома»
- 3) амитриптилин вызывает брадикардию
- 4) трициклические антидепрессанты обладают анальгетической активностью
- 5) флуоксетин понижает аппетит и применяется при булимии

7. Выберите ЛС, которое относится к средствам для лечения маний и используется в качестве стабилизатора настроения у пациентов с БАР:

- 1) лития карбонат
- 2) венлафаксин
- 3) галоперидол
- 4) флуоксетин

- 5) имипрамин
- 8. Побочными эффектами характерными для солей лития являются:
 - 1) полиурия и полидипсия
 - 2) затруднение мочеиспускания и обстипация
 - 3) гипотиреоз
 - 4) серотониновый синдром
 - 5) тираминовый синдром
- 9. Определите ЛС, обладающее следующими свойствами:
 - 1) применяется для лечения маний
 - 2) обладает малой широтой терапевтического действия
 - 3) кумулирует
 - 4) вызывает тремор, атаксию, гипотиреоз, интерстициальный нефрит
 - 5) противопоказан при нарушении выделительной функции почек, дисфункции щитовидной железы

Ситуационные задачи

- 1. Пациентка, 45 лет, обратилась за помощью к психиатру с жалобами на «плохое» настроение, вспыльчивость, раздражительность, отсутствие аппетита и трудности при засыпании, которые стали беспокоить ее после развода с мужем. Применение каких антидепрессантов может быть рекомендовано в данной ситуации? Чем обусловлен Ваш выбор?
- 2. Мужчина, 41 год, с депрессивным расстройством обратился к лечащему врачу с просьбой о замене антидепрессанта, который он принимает около 2-х месяцев. В процессе лечения симптомы депрессии значительно уменьшились, однако заметно снизилась и переносимость препарата. У пациента появились сонливость в течение дня, расплывчатость зрения, стали отмечаться эпизоды резкого снижения АД, сопровождающиеся головокружением и обморочным состоянием.
Какой антидепрессант мог быть назначен больному? Каков механизм его действия? С чем связано возникновение побочных эффектов при приеме лекарственного средства? Каковы возможные варианты его замены?
- 3. Мужчина, 35 лет, с биполярным аффективным расстройством в течение года принимает препарат, назначенный с целью стабилизации фона настроения. Проводимая терапия эффективна: пациент чувствует себя удовлетворительно, отмечает отсутствие колебаний настроения. Однако у него возникли симптомы гипотиреоза (слабость, сонливость, повышение массы тела, зябкость), которые нашли лабораторное подтверждение. Какое нормотимическое лекарственное средство могло вызывать подобную нежелательную реакцию? Каковы его побочные эффекты? Почему при лечении этим нормотимическим средством необходим мониторинг его концентрации в плазме крови?

Глава 4. Психостимуляторы. Ноотропы. Лекарственные средства, применяемые для лечения деменции.

4.1. Психостимуляторы

Психостимуляторы (греч. psyche разум, душа + лат. stituto погонять, возбуждать) – вещества, вызывающие временное ощущение благополучия и эйфории, улучшение внимание и памяти, повышение уровня бодрствования, настроения и работоспособности. Их употребление связано с развитием зависимости и истощением нервной системы.

В Российской Федерации большинство психостимуляторов относятся к запрещенным средствам, их оборот, хранение и сбыт преследуются по закону с применением мер уголовной ответственности.

Все психостимуляторы **повышают уровень дофамина и/или норадреналина** в синапсах, что усиливает передачу сигнала и возбуждение ЦНС. Их основное **различие** заключается в **механизме**, с помощью которого достигается этот эффект (высвобождение, блокада обратного захвата, антагонизм аденозина) и **интенсивности эффекта**. Выраженность и продолжительность немедленных эффектов зависит от типа и дозы психостимулирующих веществ и отличается у разных людей. При их длительном приеме развиваются зависимость и толерантность, а резкое прекращение сопровождается синдромом отмены (сильная усталость, сонливость, подавленное настроение, суицидальные мысли) и психическими осложнениями (депрессия, тревога).

Психостимуляторы – одна из наиболее распространенных групп веществ, используемых в качестве допинга в спорте. Их применение направлено на повышение внимания, скорости реакции и выносливости с одновременным снижением ощущения усталости. Такие вещества, как амфетамин, метамфетамин, метилфенидат и даже высокие дозы кофеина, в 60–70-е года прошлого века использовались спортсменами, стремящимися к повышению спортивного преимущества. В настоящее время употребление психостимуляторов как в соревновательный, так и межсоревновательный периоды строго запрещено. Использование спортсменами лекарственных средств регламентируется Списком запрещенных веществ WADA (World Anti-Doping Agency, Всемирное антидопинговое агентство). Хотя кофеин был исключен из него в 2004 году, его прием продолжает контролироваться.

Применение психостимуляторов не только нарушает принципы честной конкуренции в спорте, но и несет серьезную угрозу здоровью атлетов. Среди возможных последствий – тахикардия и тахиаритмия, артериальная гипертензия, тревожные состояния, нарушения сна, депрессия. В некоторых случаях, особенно на фоне высоких физических нагрузок, эти вещества могут спровоцировать развитие инфаркта миокарда или внезапную остановку сердца, даже у молодых и здоровых спортсменов.

Таблица 4-1.1. Механизмы действия некоторых психостимуляторов и их фармакологические эффекты

Группа / ЛС	Механизм действия	Фармакологические эффекты	Юридический статус в РФ
Амфетамин, метамфетамин	↑ высвобождение DA, NE, 5-HT; ↓ обратный захват	Эйфория, бодрость, повышение активности, бессонница	Запрещены
Кокаин	↓ обратный захват DA, NE, 5-HT	Кратковременная эйфория, гиперактивность, истощение	Запрещен
Метилфенидат	↓ обратный захват DA, NE	↑ концентрация внимания; умеренная стимуляция	Запрещен
Адамантилбром-фениламин (бромантан)	↑ синтез DA de novo	Стимуляция без перевозбуждения, антиастенический эффект	Отпуск по рецепту
Мезокарб	↓ обратный захват DA, NE	Мягкая длительная стимуляция, ↑ работоспособность	Отпуск по рецепту
Кофеин	↓ аденозиновые R (A ₁ /A ₂) → ↓ торможение нейронов	Бодрость, снижение сонливости	Разрешен без рецепта

Таблица 4-1.2. Фармакологические свойства комбинированного психостимулятора адамантилбромфениламин+мезокарб

	Адамантилбромфениламин	Мезокарб
Механизм действия	↑ тирозингидроксилаза → ↑ синтез DA	↑ выброс и частично ↓ обратный захват DA, NE ⇒ ↑ ЦНС.
Фармакологические эффекты	• ↑ устойчивость к стрессу • ↑ настроение (без эйфории) • ↑ когнитивные функции	• ↑ внимание • ↑ бодрствование • ↑ работоспособность
Показания	- повышение физической работоспособности, включая запредельные нагрузки; - увеличение умственной активности, особенно операторских функций в экстремальных и напряженных условиях деятельности; - сохранение и повышение эффективности при усталости; - оптимизация состояния при недостатке сна	

Среди веществ, используемых для улучшения психоэмоционального состояния, первое место в мире занимает кофеин. Он является самым распространенным «бытовым психостимулятором», а около 90% его потребления связано с кофе и чаем. Регламентированные в разных странах максимальные дозы потребления этого вещества существенно отличаются и колеблются от 150 до 400 мг/сут. Для детей и подростков безопасной считается доза кофеина, не превышающая 3 мг/кг в сутки.

Кофеин впервые был получен в неочищенном виде немецким химиком Ф.Ф. Рунге из растения *Coffea arabica* в 1819 году. Через три года французский фармаколог Ж. Каванту смог получить его в чистом виде. Первый химический синтез кофеина осуществлен в 1895 году немецким химиком и будущим лауреатом Нобелевской премии Э. Фишером.

Кофеин быстро и полностью всасывается в тонкой кишке менее чем за 1 час, диффундирует в ткани, легко проникая через ГЭБ. t_{max} =2 ч, $T_{1/2}$ =3-7 ч. Он является антагонистом всех четырех клонированных аденозиновых рецепторов (A_1 , A_{2A} , A_{2B} и A_3), блокируя рецепторы A_1 и A_{2A} , которые экспрессируются преимущественно в головном мозге, кофеин уменьшает тормозящее влияние аденозина на нейроны, что приводит к увеличению высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров и повышению общей активности мозга. В более высоких дозах способен ингибировать фосфодиэстеразу и увеличивать концентрацию внутриклеточного Ca^{++} .

Таблица 4.1-3. Фармакологические свойства кофеина

ЛС	Кофеин
Механизм действия	1) Антагонист аденозиновых рецепторов (A_1 , A_{2A}) → блокада тормозных эффектов аденозина в ЦНС → ↑ дофаминергическая передача 2) Слабый ингибитор фосфодиэстеразы → ↑ цАМФ → усиление действия катехоламинов (высокие дозы); 3) Агонист рианодиновых рецепторов (RyR) → ↑ выход Ca^{++} из саркоплазматического ретикулаума ⇒ ↑ внутриклеточного Ca^{++} (высокие дозы)
ЦНС	↑ бодрость, ↓ усталость, ↑ концентрация внимания, аналептическое действие (↑ нейроны ДЦ и СДЦ)
ССС	↑ ЧСС, ↑ АД, вазодилатация почечных афферентных артерий (↓ A_1), вазоконстрикция коронарных, церебральных, эфферентных почечных артерий, сосудов скелетных мышц (↓ A_{2A}), (+) инотропное действие
Органы дыхания	Бронходилатация
Почки	↑ диурез (↑ СКФ и выведение Na^+)
ЖКТ	↑ секреция, ↓ тонуса кардиального сфинктера пищевода
Показания	• снижение умственной и физической работоспособности • сонливость • головная боль сосудистого генеза (в т.ч. мигрень) • умеренная артериальная гипотензия
Побочные эффекты	• бессонница, тревога, тремор. • тахикардия, аритмии (при передозировке). • желудочно-кишечные расстройства • зависимость/толерантность при длительном применении.

Таблица 4.1-4. Содержание кофеина в стандартных объемах различных напитков

Источник	Объем		Содерж. кофеина, мг*
	Унций	Мл	
Американо	12	355	150
Сваренный кофе	8	237	92
Растворимый кофе	8	237	63
Эспрессо	1	30	63
Черный чай завариваемый	8	237	47
Зеленый чай завариваемый	8	237	28
Кока-кола	12	355	32
Энергетик	8,5	251	80
Темный шоколад	1	30	24
Молочный шоколад	1	30	6

Таблица 4.1-5. Дозозависимые эффекты кофеина

Дозы	Основной механизм	Эффекты
Низкие (20–100 мг/сут.)	Антагонизм аденозиновых рецепторов A ₁ и A _{2A}	↓A ₁ → ↑ высвобождение DA и NA ↓ A _{2A} в полосатом теле → ↑ дофаминергическая передача сигналов ⇒ улучшение настроения и когнитивных функций
Средние (100–400 мг/сут.)	1) Эффекты блокады аденозиновых рецепторов более выражены 2) Ингибирование фосфодиэстеразы → ↑ цАМФ 3) Мобилизация Ca ⁺⁺ ⇒ ↑ возбудимость нейронов	↑ цАМФ и ↑ дофаминергической и норадренергической активности ⇒ улучшение внимания, времени реакции и физической работоспособности. ↑ дофаминергическая активность → ощущение благополучия и легкой эйфории.
Высокие (400–800 мг/сут.)	Мак. блокада аденозиновых рецепторов A ₁ и A _{2A} ↑↑ высвобождение NA ↑↑ высвобождение DA	Возбуждение и тревога, бессонница, ↑ ЧСС, ↑ АД (↑ симпатическая стимуляция)
Очень высокие (> 800 мг/сут.)	Чрезмерная стимуляция ЦНС Модуляция рецептора NMDA → повреждение и гибель нейронов ↓ ГАМКергическая передача → ↓ ингибирующий контроль	Токсические эффекты: сильное беспокойство, галлюцинации, судороги и сердечно-сосудистый коллапс, риск жизнеугрожающих состояний (аритмии, тяжелая гипертензия и дыхательная недостаточность)

Примечание. * Для большинства взрослых лиц Food and Drug Administration (США) определяет количество кофеина, не превышающее 400 мг/сут., как дозу, которая обычно не ассоциируется с негативными эффектами.

4.2. Ноотропные средства

Ноотропные средства (от лат. *noos* – разум и *tropos* – направление) – химически гетерогенная группа ЛС, которые, как предполагается, **улучшают психическую и умственную деятельность**, нарушенную при патологических состояниях, благодаря положительному влиянию на метаболические процессы в головном мозге.

Термин «ноотропы» введен в 1972 году разработчиком первого синтетического ноотропного препарата пирацетама С. Giurgea. Согласно его концепции, ноотропные средства должны обладать следующими свойствами: улучшать процессы обучения и памяти, повышать устойчивость мозга к повреждающим факторам, защищать мозг от химических и физических воздействий, усиливать механизмы регуляции корково-подкорковых взаимодействий, не оказывать стимулирующего или седативного действия, а также характеризоваться крайне низкой токсичностью. **Ноотропные средства не оказывают влияния на здоровых людей.**

Таблица 4.2-1. Фармакологические свойства пирацетама

Лекарственное средство	Пирацетам
Производное ГАМК. Ноотропный эффект наступает через 2-3 недели применения.	
Механизм действия	Молекулярный механизм действия до конца неизвестен. • ↑ синтез АТФ ⇒ ↑ энергетическое состояние нейронов; • ↑ синтез РНК и белков ⇒ ↑ пластические процессы в ЦНС; • ↑ утилизация глюкозы; • мембраностабилизация; • ↑ процессы синаптической передачи в ЦНС (предполагаются глутаматергический и холинергический механизмы); • ↑ улучшение микроциркуляции.
Фармакологические эффекты	• улучшение памяти, способности к обучению, внимания, когнитивных функций • стимуляция межполушарных связей • повышение устойчивости мозга к гипоксии антигипоксический и антиоксидантный • антиагрегантный
Показания	Интеллектуально-мнестические нарушения Психоорганический синдром, в частности, у пожилых пациентов Кортикальная миоклония Дислексия
Побочные эффекты	Бессонница, тревожность, головная боль, раздражительность, желудочно-кишечные расстройства.

4.3. Лекарственные средства, применяемые для лечения деменции

Деменция представляет собой синдром приобретенного слабоумия, характеризующийся утратой когнитивных и практических навыков. Симптомы настолько выражены, что приводят к инвалидности. Многие заболевания мозга могут включать элементы когнитивной дисфункции, что в свою очередь может вызывать деменцию, однако самой распространенной причиной ее возникновения является **болезнь Альцгеймера**. Она диагностируется примерно у 60% пациентов с деменцией и бывает как спорадической, так и наследственной. Наследственная форма составляет всего 1–2% всех случаев и обычно проявляется у лиц до 60 лет. Спорадическая форма болезни Альцгеймера, напротив, увеличивается с возрастом: среди людей старше 85 лет около 30% имеют это заболевание.

Патологический процесс при болезни Альцгеймера заключается в экстранейрональном отложении в мозге амилоидного β-пептида с формированием амилоидных бляшек и внутриклеточном образовании фибриллярных клубочков тау-белка. Кроме того, у пациентов с болезнью Альцгеймера наблюдается истончение коры из-за прогрессирующей гибели в основном холинергических нейронов, мембрана которых преимущественно содержит М-холинорецепторы. Чрезмерная стимуляция NMDA-рецепторов глутаматом, высвобождаемым из цитоплазмы погибающих клеток, также способствует необратимому повреждению нейронов. Болезнь Альцгеймера неизлечима, поэтому основная цель назначения ЛС ограничить прогрессирование заболевания, улучшить когнитивное функционирование

и контроль симптомов насколько это возможно. Стабилизация состояния пациента на исходном уровне также рассматривается как положительный результат терапии.

В настоящее время чаще всего реализуются два подхода к симптоматическому лечению болезни Альцгеймера: ингибирование фермента ацетилхолинэстеразы или блокада глутаматных рецепторов.

Таблица 4.3-1. Фармакологические свойства лекарственных средств, применяемых для лечения деменции

ЛС	Галантамин Донепезил Ривастигмин	Мемантин
Механизм действия	Обратимое ингибирование ацетилхолинэстеразы ⇒ ↑ концентрация ацетилхолина в синаптической щели	- Неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов ⇒ ↓ патологическое влияние избытка глутамата на нейроны - Улучшает сигнальный каскад BDNF
Фармакологические эффекты	Замедление прогрессирования когнитивного дефицита	
Показания	Деменция при болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона	Деменция при болезни Альцгеймера
Побочные эффекты	ЖКТ: тошнота, рвота, снижение аппетита, боли в животе, диарея ЦНС: тревожные сновидения ССС: брадикардия, синкопальные состояния (при передозировке) Мышечные судороги	Головокружение Запор

Вопросы и задания по теме:

«Психостимуляторы. Ноотропы. Лекарственные средства, применяемые для лечения деменции»

- Назовите основные механизмы действия и фармакологические эффекты психостимуляторов? Каковы показания к их применению?
 - Опишите возможные негативные последствия, связанные с употреблением психостимуляторов.
 - Что означает понятие «ноотропное средство»? Какими фармакологическими свойствами они должны обладать?
 - Назовите основные механизмы действия пирацетама и показания к его применению.
 - Назовите лекарственные средства, применяемые для лечения деменции. Опишите их механизмы действия.
1. Как влияет кофеин на сердечно-сосудистую систему?
 - 1) активирует сосудодвигательный центр
 - 2) увеличивает частоту сердечных сокращений
 - 3) увеличивает диурез
 - 4) положительное инотропное действие
 - 5) нет правильного ответа
 2. Укажите побочные эффекты кофеина:
 - 1) лекарственная зависимость
 - 2) возбуждение
 - 3) бессонница
 - 4) артериальная гипертензия
 - 5) бронхоспазм

3. Выберите правильные утверждения, касающиеся механизма действия кофеина:
- 1) блокирует аденозиновые рецепторы (A_1 , A_{2A})
 - 2) ингибирует обратный захват серотонина
 - 3) опосредованно стимулирует дофаминергическую передачу в ЦНС
 - 4) стимулирует фосфодиэстеразу
 - 5) стимулирует выход Ca^{++} из саркоплазматического ретикулула
4. Определите ЛС, обладающее следующими свойствами:
- 1) психостимулирующее средство, вызывающее блокаду аденозиновых рецепторов и ингибирование фосфодиэстеразы
 - 2) обладает гипертензивной, кардиотонической, диуретической, бронхорасширяющей активностью
 - 3) стимулирует желудочную секрецию
 - 4) при длительном приеме вызывает лекарственную зависимость
5. Для пирацетама характерны:
- 1) активация нейрометаболических процессов в головном мозге
 - 2) антигипоксическое действие
 - 3) улучшение мышления, обучения, памяти
 - 4) аналептическая активность
 - 5) кардиотонический эффект
6. Пирацетам используют при лечении:
- 1) биполярного аффективного расстройства
 - 2) психоорганического синдрома, в частности, у пожилых пациентов
 - 3) кортикальной миоклонии
 - 4) дислексии
 - 5) шизофрении
7. К обратимым ингибиторам ацетилхолинэстеразы, применяющимся для лечения болезни Альцгеймера, относят:
- 1) пирацетам
 - 2) донепезил
 - 3) ривастигмин
 - 4) мемантин
 - 5) галантамин

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПС	– антипаркинсонические средства
АГ	– артериальная гипертензия
ГАМК	– гамма-аминомасляная кислота
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
ГФ	– гипофиз
ДГПЖ	– доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДОФА	– диоксифенилаланин
ДОФА-ДК	– ДОФА-декарбоксилаза
ДЦ	– дыхательный центр
ИМАО	– ингибиторы моноаминооксидазы
ИОЗСН	– ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
ЛФ	– лекарственная форма
ЛС	– лекарственное средство
мРНК	– матричная РНК
МНН	– международное непатентованное наименование
МТ	– мелатонин
НА	– норадреналин
ПД	– потенциал действия
ПФК	– префронтальная кора
ПК-А	– протеинкиназа А
ПЭС	– противоэпилептические средства
СИОЗС	– селективный ингибитор обратного захвата серотонина
СДЦ	– сосудодвигательный центр
ТЦА	– трициклические антидепрессанты
ХТЗ	– хеморецепторная триггерная зона
ЦНС	– центральная нервная система
цАМФ	– циклический аденозинмонофосфат
ЭПР	– экстрапирамидные расстройства
ЯБЖ	– язвенная болезнь
Ach	– ацетилхолин
AMPA	α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота
AR	– адренорецептор
BDNF	– нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor)
CREB	– транскрипционный фактор (cAMP-response element binding protein)
DA	– дофамин
DR	– дофаминовый рецептор
5-HT	– серотонин
MAP	– митоген-активируемый протеин (mitogen-activated protein)
NE	– норэпинефрин (норадреналин)
NMDA	– N-метил-D-аспартат

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фармакология: учебник / под. ред. Р.Н. Аляутдина. – 7-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 1152 с.
2. Фармакология: учебник / Д. А. Харкевич. – 12-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 760 с.
3. Фармакология: учебник / А.И. Венгеровский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 848 с.
4. Атлас по анестезиологии /Н. Рёвер, Х. Тиль; пер. с нем. – 4-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2022. – 416 с.
5. B.G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A.J. Trevor. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination & Board Review – 12th ed. – McGraw-Hill Education, 2019. – 585 p.
6. Todd W. Vanderah. Katzung's Basic and Clinical Pharmacology. – 16th ed. – McGraw-Hill Education, 2023.
7. Brenner George M., Craig W. Stevens. Brenner and Stevens' Pharmacology. – 6th ed. – Elsevier saunder, 2023. – 594 p.

8. D.E. Golan, E.J. Armstrong, A.W. Armstrong. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. – 4th ed. – Wolters Kluwer, 2017. – 1020 p.
9. K. Whalen, Sarah M. Lerchenfeldt, R. Radhakrishnan. Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology. – 8th ed. – Wolters Kluwer, 2022. – 704 p.
10. K.D. Tripathi. Essentials of Medical Pharmacology – 8th ed. – Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, 2019. – 1064 p.
11. Laurence L. Brunton, Björn C. Knollmann. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. – 14th ed. – McGraw-Hill Education / Medical, 2023. – 1645 p.
12. J.M. Ritter, R.J. Flower, G. Henderson. Rang & Dale's Pharmacology. – 10th ed. – Elsevier, 2023. – 872 p.
13. Derek G. Waller. Medical pharmacology&therapeutics. – 5th ed. – Elsevier, 2018. – 729 p.
14. H. Thiel, N. Roewer. Anästhesiologische Pharmakotherapie. Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis. Georg Thieme Verlag Stuttgart • New York. – 4. unveränderte Auflage – Elsevier, 2018. – 496 p.
15. Manuel C. Pardo. Miller's Basics of Anesthesia. – 8th ed. – Elsevier, 2023. – 919 p.