

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ. КЛАССИФИКАЦИЯ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Старший преподаватель кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии академии постдипломного образования ФМБА

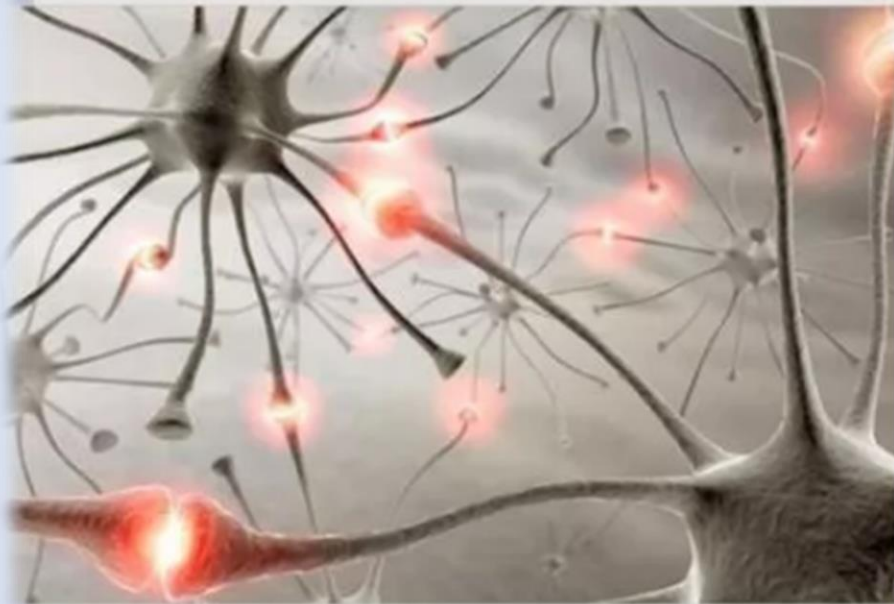
Фофанова Ю.С.

Нейромедиаторы (нейротрансмиттеры)

– биологически активные химические вещества, посредством которых осуществляется передача электрического импульса с нервной клетки через синаптическое пространство.

Нейромедиаторы характеризуются способностью взаимодействовать со специфическими белковыми рецепторами клеточной мембраны, инициируя цепь биохимических реакций, вызывающих изменение трансмембранного тока ионов, что приводит к деполяризации мембраны и возникновению потенциала действия.

Нейромедиаторные системы мозга



Моноаминаргическая

Адреналин, Норадреналин, Дофамин,
Серотонин

Холинергическая

Ацетилхолин

Глутаматергическая

Глутаминовая кислота (Глутамат)

ГАМКергическая

Гамма-аминомасляная кислота

Нейромедиаторные системы мозга



НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ СИСТЕМЫ: ТОПОГРАФИЯ, ФУНКЦИИ, НАРУШЕНИЯ

ТИП СИСТЕМЫ	НЕЙРОТОПОГРАФИЯ	РЕЦЕПТОРЫ	ЭФФЕКТЫ	ПАТОЛОГИИ
1. Дофаминергическая система (медиатор смешанного действия)	1. Нигростриатный тракт. Расположен от компактной части черной субстанции к стриатуму того же полушария. Состоит из: полосатое тело, хвостатое ядро, бледный шар, скорлупа, субталамическое ядро.	D1 D2 D5	1. Регуляция мышечного тонуса 2. Регуляция произвольной двигательной активности	Дефицит при: 1) Эпилепсия 2) Паркинсонизм 3) Нейролептический экстрапирамидный синдром
	2. Мезокортикальный тракт. Расположен от вентральной части покрышки мозга, таламуса, стриатума к лобной префронтальной коре обоих полушарий.	D1 (нора) D2 D3	3. Регуляция поведенческих реакций 4. Механизм памяти и обучения	Избыток при: 1) Шизофрения 2) Депрессия
	3. Мезолимбический тракт. Расположен от вентральной части покрышки мозга к лимбическим структурам: поясная извилина, зигоральная кора, миндалина, обонятельный бугорок, гипокамп.	D4 (нора)	5. Регуляция эмоциональных реакций (уменьшение ангедонии). 6. Регуляция поведенческих реакций	
	4. Тубероинфундибулярный тракт. Расположен в гипоталамусе, идет от аркуатного ядра к его срединному возвышению и гипофизу.	D2	7. Торможение секреции пролактина	Избыток при сексуальной дисфункции
	5. Инцериоинфундибулярный тракт. Расположен от Zona Incerta к медиальному таламусу и превертрикулярной области.	D2	8. Нейроэндокринная регуляция 9. Регуляция пищевого поведения	
	6. Дизэнцефалоспинальный тракт. Расположен от заднего гипоталамуса к задним рогам спинного мозга.		10. Регуляция моторики	Дефицит при эпилепсии
2. Норадреналинергическая система (медиатор смешанного действия)	Преимущественно располагается: А) От голубого пятна к таламусу, гипоталамусу, гиппокампу, миндалине, коре полушарий и мозжечку. Б) От вентральной области покрышки к гипофизу и спинному мозгу.	$\alpha 1$ $\alpha 2$ $\beta 1$ $\beta 2$	1. Активирующее действие 2. Поддержание уровня бодрствования (вигильность сознания) 3. Обеспечение процессов памяти, восприятия, мышления 4. Регуляция кровяного давления (артерии и вены)	Дефицит при: 1) Депрессии 2) Шизофрении 3) Эпилепсии
3. Серотонинергическая система (медиатор смешанного действия)	Преимущественно располагается: А) От ростального ядра шва мозга к коре мозга, желудочковой поверхности, мамиллярному телу, миндалине, гипоталамусу, гиппокампу и мозжечку. Б) От каудального ядра шва мозга к коре мозжечка и спинному мозгу.	5-HT1A 5-HT1B 5-HT2 5-HT3	Модулирующее действие: 1. Регуляция циркадных ритмов 2. Регуляция настроения 3. Анксиолитическое действие 4. Регуляция obsessивных и импульсивных влечений 5. Регуляция восприятия боли 6. Регуляция полового поведения 7. Снижение влечения к алкоголю 8. Регуляция агрессивности и аппетита.	Дефицит при: 1) Депрессии 2) Тревоге 3) Синдроме Канера 4) Шизофрении 5) Эпилепсии

НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ СИСТЕМЫ: ТОПОГРАФИЯ, ФУНКЦИИ, НАРУШЕНИЯ

ТИП СИСТЕМЫ	НЕЙРОТОПОГРАФИЯ	РЕЦЕПТОРЫ	ЭФФЕКТЫ	ПАТОЛОГИИ
4. Холинергическая система (активирующий медиатор)	Интернейроны: 1. Кора больших полушарий (лобная, теменная, височная доли) 2. Стриатума (хвостатое ядро, бледный шар) 3. Ретикулярной формации среднего мозга.	M1	1. Регуляция когнитивных процессов (памяти, обучения, поведения) 2. Регуляция эмоций 3. Активирующее действие	Нарушение обмена при старческом слабоумии, болезни Альцгеймера
5. ГАМК-ергическая система (тормозной медиатор)	Интернейроны: 1. Кора больших полушарий, полосатого тела, бледного шара, черной субстанции, стриатума, клеток Пуркинье мозжечка. 2. Связан с ингибирующей системой глицина.	ГАМК-α ГАМК-β	1. Тормозящее и ингибирующее действие 2. Синаптический модулятор дофаминового рецептора.	Дефицит при: эпилепсии, шизофрении, депрессии и тревожных расстройствах
6. Система возбуждающих аминокислот: глутамата и аспарата (стимулирующие нейромедиаторы)	Содержатся в коре переднего мозга, мозжечке, гиппокампе, стволе мозга и спинном мозге.	NMDA-рец.	1. Активирующее действие 2) Глутамат связан с механизмами памяти в гиппокампе 3. Аспарат связан с развитием хорей Гентингтона	Избыток при: 1) Эпилепсии 2) Хорей Гентингтона.
7. Система глицина (тормозной медиатор)	Интернейроны ствола мозга и спинного мозга		Основной ингибирующий медиатор спинного мозга	Избыток при шизофрении, дефицит при тревоге
8. Система гистамина (тормозной медиатор)	Основной медиатор гипофиза. Содержится в гипоталамусе, сосудистом сплетении. В меньшей степени – в таламусе и коре.	H1 H2	Седативное действие (H2) Антигистаминное действие (H1)	Избыток – при депрессии.
9. Система эндогенных опиоидов (эндорфины, энкефалины, диморфин) и нейропептидов (вещество P). Нейромодуляторы.	Содержатся в различных области мозга: в височной коре, лимбической системе (энторинальная кора, обонятельный бугорок), гипоталамусе, мозолистом теле, таламусе, хвостатом ядре, красном ядре и в других структурах.	δ- κ- μ- τ- рецепторы	1. Анальгезирующее действие 2. Антидисфорическое действие 3. Обеспечение чувства удовлетворения 4. Адаптация к стрессам 5. Модулятор дофаминовых рецепторов 6. Изменение мембранных потенциалов нейронов	Дефицит при наркоманиях. Избыток при галлюциназах и шизофрении.
10. Система карболинов (лиганды бензодиазепиновых рецепторов). Тормозной медиатор.	Лимбическая область	BZ1 BZ2	1. Ослабление беспокойства и страха 2. Антистрессовое действие 3. Противосудорожное действие 4. Миорелаксирующее действие	Избыток – при тревожных расстройствах

Дофамин

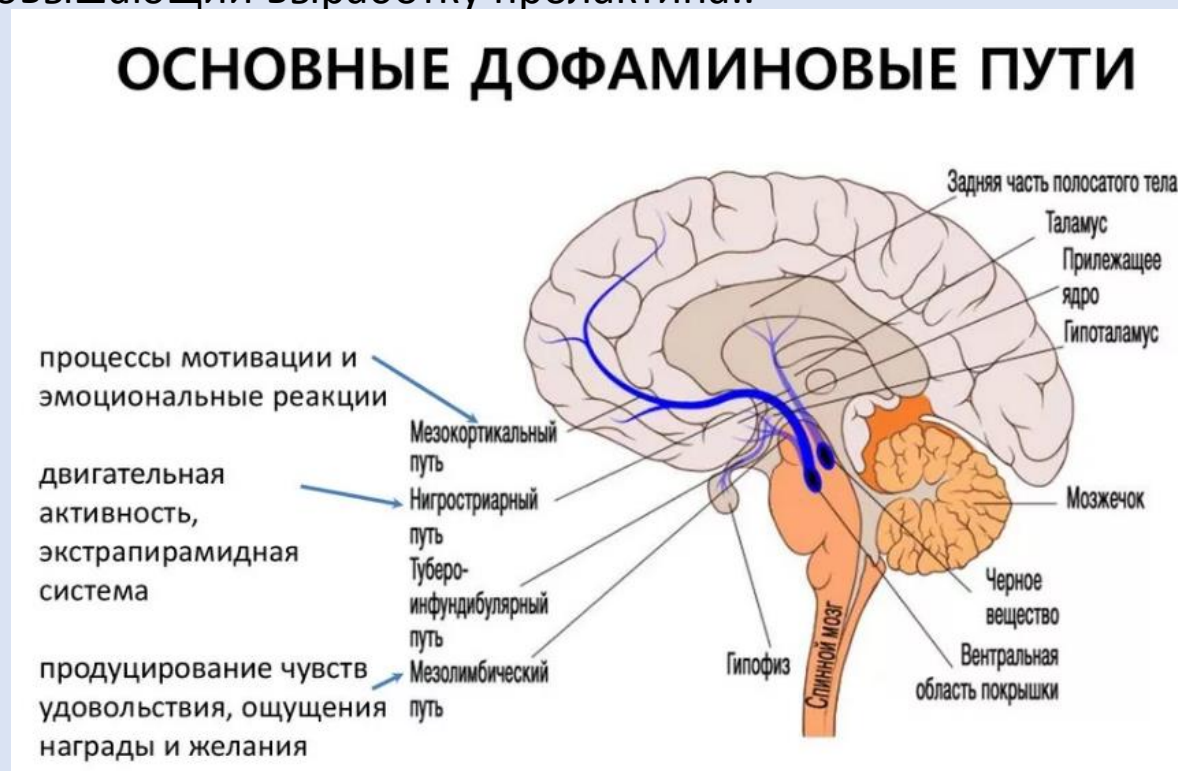
Основными дофаминовыми путями являются:

Мезокортикальный путь (процессы мотивации и эмоциональные реакции)

Мезолимбический путь (продуцирование чувств удовольствия, ощущения награды и желания)

Нигростриарный путь (двигательная активность, экстрапирамидная система). В экстрапирамидной системе дофамин играет роль стимулирующего нейромедиатора, способствующего повышению двигательной активности, уменьшению заторможенности, скованности, снижению гипертонуса мышц. Физиологическими антагонистами дофамина в экстрапирамидной системе являются ацетилхолин и ГАМК.

Тубероинфундибулярный путь (контроль выработки пролактина). Дофамин снижает выработку пролактина. Антагонистом является серотонин, повышающий выработку пролактина..



Серотонин

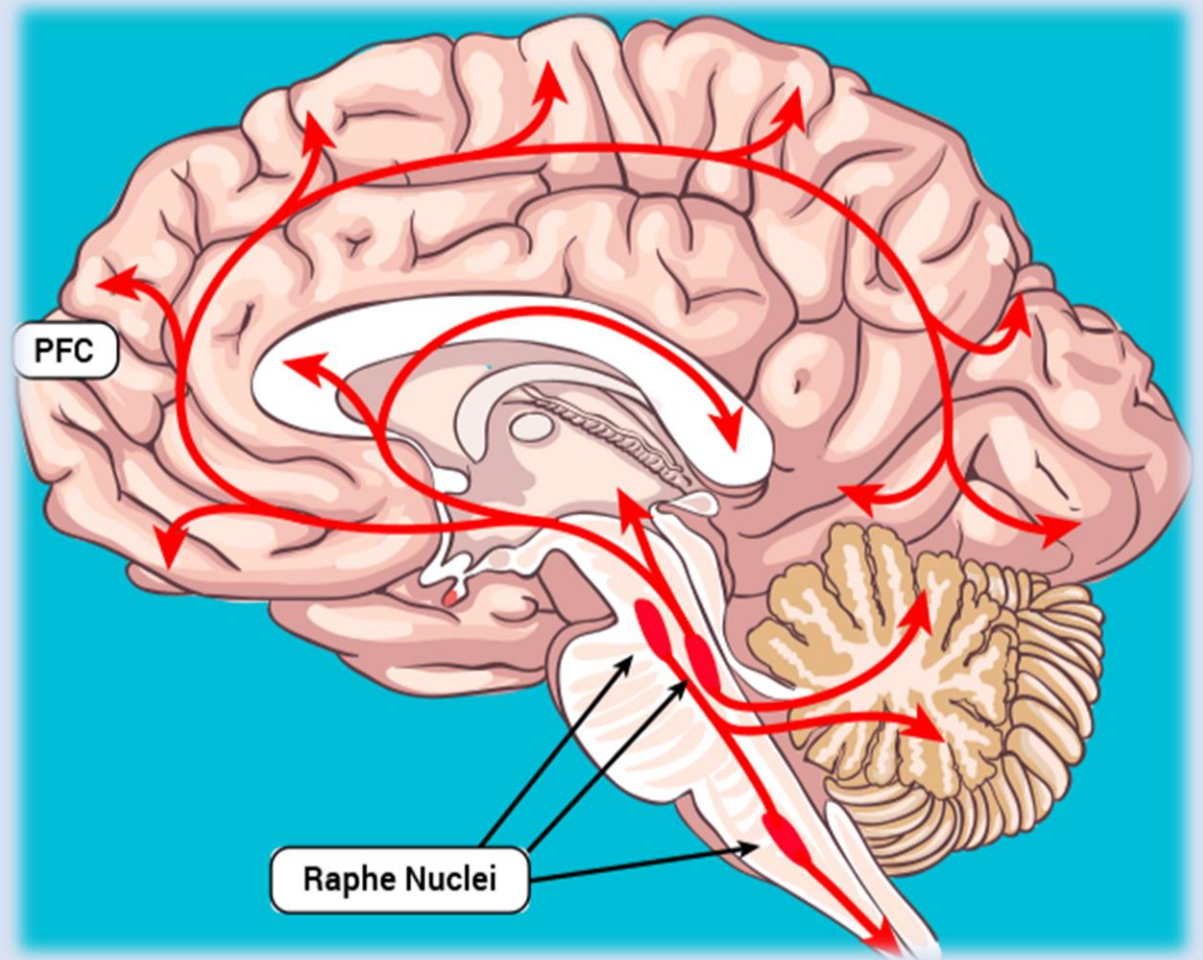
Серотонин – в основном возбуждающий медиатор ЦНС

Рецепторы – 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₇

Серотониновые нейроны группируются в стволе мозга (в варолиевом мосту и ядрах шва).

Серотонин облегчает двигательную активность благодаря усилению секреции субстанции P в окончаниях сенсорных нейронов.

Серотонин наряду с дофамином играет важную роль в механизмах **удовольствия**, сна, терморегуляции и гипоталамической регуляции функции гипофиза, отвечает за контроль над импульсами, половое поведение, уменьшение боли.



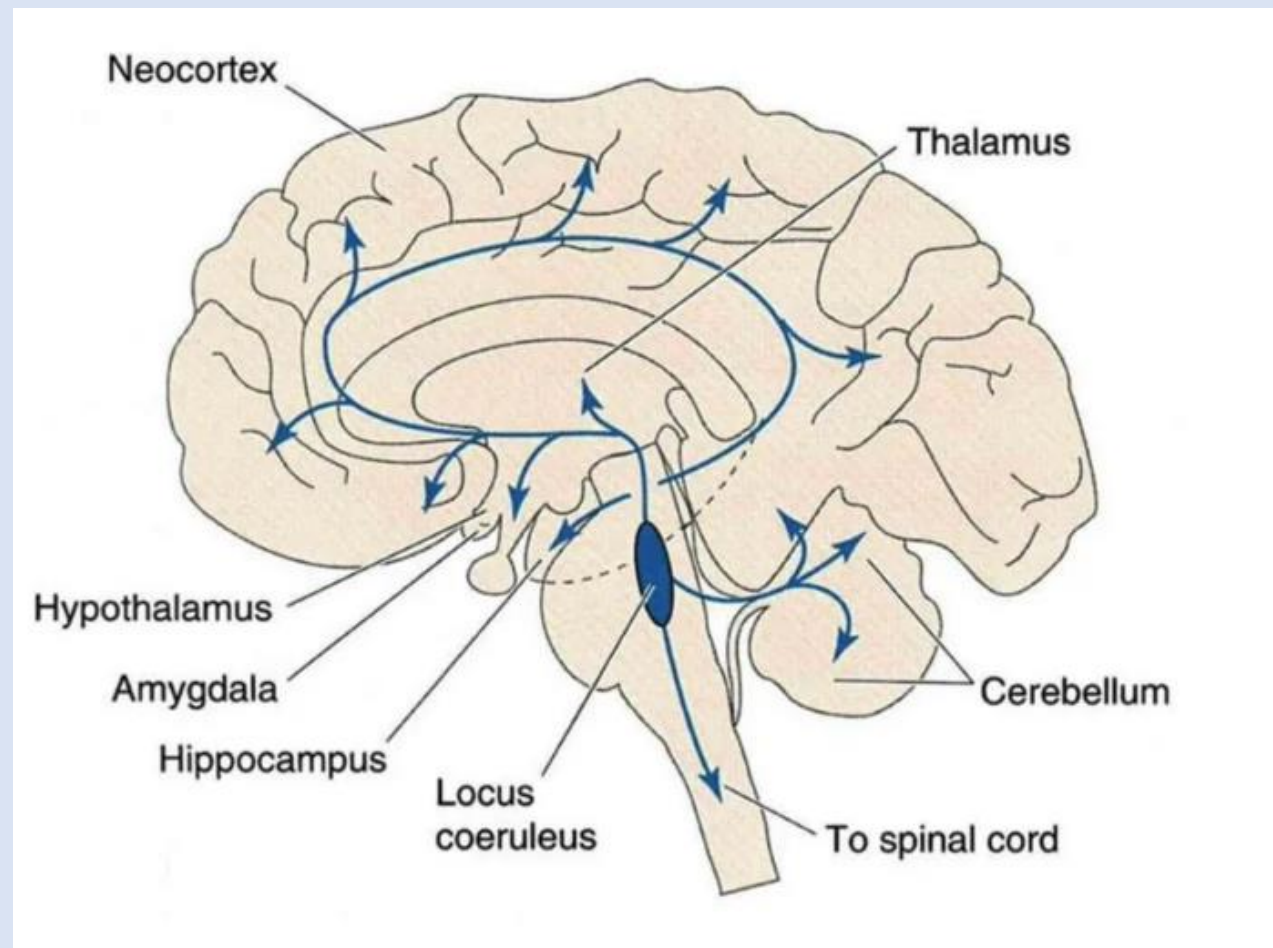
Норадреналин

Норадреналин – преисущественно возбуждающий нейромедиатор ЦНС.

Рецепторы – альфа-, бета-адренорецепторы.

Синтезируется из дофамина.

Роль норадреналина – «медиатор бодрствования», отвечает за обучение, память, настроение, подавление боли.



Классификация психотропных средств

- 1. Психолептики** – психотропные средства угнетающего типа действия: нейролептики, транквилизаторы, снотворные.
- 2. Психоаналептики** – психотропные средства стимулирующего действия: психостимуляторы, антидепрессанты, условно – ноотропные средства.
- 3. Тимоизолептики**, или нормотимики, - психотропные средства, выравнивающие настроение: соли лития, антиконвульсанты.
- 4. Психодислептики** – галлюциногены, психоделики – средства, искажающие течение психических процессов.

Психотропные средства – средства, регулирующие психические функции, прежде всего эмоции, мышление, память, мотивацию поведения. Препараты этой группы применяют для лечения психозов, депрессии, невротических состояний, а в некоторых случаях и у психически здоровых людей для уменьшения тревоги и эмоционального напряжения.

Классификация психотропных средств:

- Анксиолитики (транквилизаторы)
- Нейролептики (антипсихотики)
- Антидепрессанты
- Тимоизолептики (нормотимики)
- Психостимуляторы
- Ноотропы

Анксиолитики (от лат. *anxius* – тревожный, находящийся в страхе, и *lysis* – растворение, устранение), или **транквилизаторы** (от лат. *tranquillare* – спокойствие) – лекарственные средства, устраняющие тревогу, чувство страха, эмоциональное напряжение.

Выделяют 6 основных клинических эффектов Б.Т.:

- анксиолитический,
 - седативный,
 - центральный миорелаксирующий,
 - противосудорожный (антиконвульсивный),
 - снотворный (гипнотический),
 - вегетостабилизирующий.
- Дневные анксиолитики – без снотворного эффекта

А также 2 факультативных:

- тимоаналептический,
- антифобический.

Показания к применению анксиолитиков:

- невротические, пограничные состояния с явлениями напряжения, беспокойства, тревоги, страха;
- психотические состояния (тревожно-депрессивные, аффективно-бредовые и др.) в комбинации с антидепрессантами, нейролептиками;
- нарушения сна;
- абстинентные расстройства при хроническом алкоголизме и др. токсикоманиях, лечение металкогольных психозов;
- премедикация перед наркозом, в качестве компонента комбинированного наркоза;
- психосоматические заболевания (язвенная болезнь желудка и 12-ти перстной кишки и др.);
- сердечно-сосудистые нарушения с симпатoadреналовой направленностью.

Классификация анксиолитиков:

1. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

1.1. с выраженным седативным и снотворным действием: диазепам, феназепам;

1.2. с минимальным седативным и снотворным действием («дневные» анксиолитики): медазепам, тофизопам и др.

2. Агонисты серотониновых рецепторов: буспирон

3. Антагонисты центральных H₁-гистаминовых и M-холинорецепторов: гидроксизин

Анксиолитики бензодиазепинового ряда взаимодействуют со специфическими бензодиазепиновыми рецепторами (являются агонистами этих рецепторов), входящими в состав постсинаптического ГАМКА-рецепторного комплекса в ЦНС. Бензодиазепины повышают чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору (ГАМК), что обуславливает повышение частоты открытия в цитоплазматической мембране нейронов каналов для входящих токов ионов хлора. В результате происходит усиление тормозного влияния ГАМК и угнетение межнейронной передачи в соответствующих отделах ЦНС.

Антипсихотические средства (нейролептики) – лекарственные средства, способные устранять симптоматику психозов.

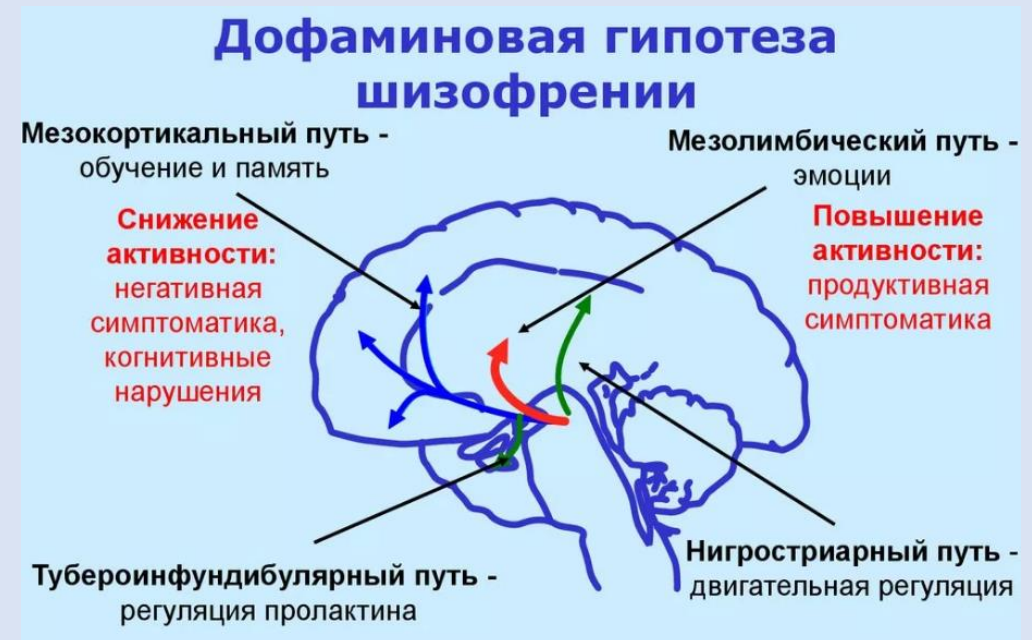
Психоз – это обобщенное название класса психических расстройств, общей чертой которого является нарушение процесса отражения объективной действительности, т.е. окружающий мир воспринимается искаженно. Психотические состояния сопровождаются продуктивной психопатологической симптоматикой – расстройствами мышления и восприятия. Расстройства мышления проявляются бредом (бред отношения, ревности, воздействия и пр.), расстройства восприятия – галлюцинациями (слуховыми, зрительными, тактильными). При психотическом расстройстве наряду с позитивными (продуктивными) симптомами присутствуют негативные (дефицитарные) симптомы, включающие эмоциональную индифферентность, бедность речи, ангедонию и асоциальность. Эмоциональная индифферентность проявляется в неадекватной оценке явлений: например, событие которое заставляет нормального человека плакать, не вызывает у больного шизофренией никакой реакции. Ангедонией называется снижение способности испытывать удовольствие. Больной бесцельно проводит время и его не волнуют прежние увлечения. Асоциальность проявляется отсутствием интереса к общению с людьми.

Антипсихотические средства (нейролептики) – компенсируют дисфункцию нейротрансмиттерных систем.

Дофаминовая гипотеза психотических расстройств – основная гипотеза происхождения психозов.

Гиперпродукция дофамина в мезолимбической системе – продуктивные симптомы (бред, галлюцинации)

Гипопродукция дофамина в мезокортикальной системе – негативные симптомы



Классификация антипсихотиков:

1.Производные фенотиазина: хлорпромазин, трифлуоперазин, перфеназин.

2.Производные бутирофенона: галоперидол, дроперидол

3.Производные тиоксанта: хлорпротиксен, флупентиксол, зуклопентиксол

4.Производные дибензодиазепина: клозапин, оланзапин

5.Замещенные бензамиды: сульпирид, тиаприд, амисульприд

6.Производные пиримидина: рисперидон

С клинической точки зрения большой интерес представляет следующая классификация:

1.Типичные нейролептики

- Психоседативные: хлорпромазин, дроперидол, хлорпротиксен
- Антипсихотические (инцизивные): трифлуоперазин, галоперидол

2.Атипичные нейролептики: клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон

Классификация антипсихотиков:

Типичные антипсихотики:

1 Поколение (галоперидол, трифлуоперазин, хлорпромазин, хлорпротиксен, флуфеназин, тиоридазин, флупентиксол и др.) – неизбирательно блокируют дофаминовые D-рецепторы, в связи с чем вызывают экстрапирамидные расстройства и гиперпролактинемию.

Атипичные антипсихотики:

2 Поколение (клозапин, кветиапин, оланзапин, азенапин, рисперидон, палиперидон, zipразидон, сертиндол) блокируют дофаминовые D₂ рецепторы и при этом являются антагонистами 5HT_{1A}-серотониновых рецепторов, в связи с чем компенсируют блокаду дофаминовых рецепторов в нигростриарном и тубулоинфундибулярном пути и не вызывают экстрапирамидные расстройства и гиперпролактинемию.

3 Поколение (арипипразол, карипразин, брекспипразол) являются частичными агонистами дофаминовых D₂ и D₃ рецепторов, в связи с чем редуцируют негативные расстройства + являются антагонистами 5HT_{1A}-серотониновых рецепторов, в связи с чем компенсируют блокаду дофаминовых рецепторов в нигростриарном и тубулоинфундибулярном пути и не вызывают экстрапирамидные расстройства и гиперпролактинемию.

«Малые антипсихотики» – малые дозы типичных нейролептиков сульпирида (эглонил), алимемазина (тералиджен), тиоридазина (сонапакс), которые используются в терапии «невротических» расстройств, обладают противотревожным и вегетостабилизирующим действием.

Классификация антипсихотиков:

По химико-фармакологическому действию также выделяют:

1. **Избирательные блокаторы дофаминовых рецепторов** — галоперидол, пимозид, сульпирид, амисульприд. Обладают выраженным антипсихотическим действием и (в небольших дозах) способностью ослаблять эмоционально-волевые нарушения в структуре дефекта. Характерен высокий риск экстрапирамидных и эндокринных расстройств.
2. **Активные блокаторы дофаминовых рецепторов и вместе с тем слабые или умеренные блокаторы серотониновых и α 1-норадреналиновых рецепторов** — перфеназин, флуфеназин, зуклопентиксол, флупентиксол. Основные эффекты сходны с 1-й группой, характерен также умеренный риск гипотензии.
3. **Неизбирательные блокаторы основных рецепторов головного мозга и вегетативной нервной системы** — хлорпромазин, левомепромазин, тиоридазин, хлорпротиксен. Обладают выраженным седативным действием при относительной слабости антипсихотического эффекта, низким риском неврологических расстройств, высоким риском вегетативных побочных эффектов (гипотензия, запоры, сухость во рту и др.).
4. **Сбалансированные блокаторы дофаминовых и серотониновых рецепторов при умеренной активности в отношении α 1-норадреналиновых рецепторов** — рисперидон, zipрасидон, сертиндол, луразидон. Характерно отчетливое антипсихотическое и антинегативное действие, умеренный риск сердечно-сосудистых побочных эффектов, низкий риск неврологических и эндокринных побочных эффектов.
5. **Преимущественно блокаторы серотониновых, а не дофаминовых рецепторов с влиянием на рецепторы других нейромедиаторных систем** — клозапин, оланзапин, кветиапин. Характерно выраженное или умеренное антипсихотическое действие, высокий риск гипотензии и седации, низкий риск неврологических и эндокринных побочных эффектов.
6. **Частичные агонисты дофаминовых рецепторов** — арипипразол, карипразин. Умеренное антипсихотическое действие, нормотимическое, антидепрессивное, антимианиакальное действие. Выраженный антинегативный эффект.

Показанию к применению антипсихотиков:

1. Шизофрения и расстройства шизофренического спектра – для купирования психопродуктивной симптоматики и (для атипичных антипсихотиков) уменьшения выраженности негативных симптомов
2. Маниакальный эпизод
3. Депрессивные расстройства – для аугментации терапии антидепрессантами (атипичные антипсихотики), для коррекции инсомнии и купирования тревоги, в качестве терапии прикрытия в первые 2 недели терапии антидепрессантами (малые антипсихотики).
4. Тревожные расстройства – для аугментации терапии антидепрессантов (атипичные антипсихотики), для коррекции инсомнии и купирования тревоги, в качестве терапии прикрытия в первые 2 недели терапии антидепрессантами (малые антипсихотики).
5. Соматоформные расстройства – для аугментации терапии антидепрессантов (атипичные антипсихотики), для коррекции инсомнии и купирования тревоги, в качестве терапии прикрытия в первые 2 недели терапии антидепрессантами (малые антипсихотики).
6. Расстройства личности – корректоры поведения
7. Органические психические расстройства и интоксикационные расстройства – в т.ч. купирование делирия

Антидепрессанты, или тимоаналептики, – это группа психотропных препаратов с преимущественным воздействием на патологически сниженное настроение или депрессивный аффект, способствующие редукции обусловленных депрессией идеаторных, двигательных и сомато-вегетативных расстройств. В основе клинического эффекта современных антидепрессантов лежит коррекция функций нейромедиаторных систем головного мозга.

Эйфоризирующим действием они не обладают, так как у здоровых лиц повышения настроения не вызывают. Антидепрессанты применяются при целом ряде заболеваний и различных патологических состояниях.

К показаниям для проведения тимоаналептической терапии относятся:

- Расстройства депрессивного спектра;
- Тревожные расстройства;
- Паническое расстройство;
- Обсессивно-фобические расстройства;
- Соматоформные расстройства, в т.ч. органические невроты (синдром раздражения толстого кишечника, гипервентиляционный синдром, синдром Да Коста – кардионевроз);
- Расстройства пищевого поведения;
- Разнообразные болевые синдромы;
- Депрессии при другой психической патологии (БАР, шизофрения, органические заболевания головного мозга и пр.);
- Алкоголизм и другие зависимости.

Классификация, основанная на особенностях химической структуры антидепрессантов, предполагает выделение следующих групп препаратов.

1. Моноциклические антидепрессанты: флуоксетин, флувоксамин, милнаципран и др;
2. Бициклические антидепрессанты: сертралин, пароксетин, циталопрам, тразодон и др;
3. Трициклические антидепрессанты: кломипрамин, amitриптилин, дезипрамин, доксепин, тианептин и др;
4. Тетрациклические антидепрессанты: миансерин, мапротилин, лудиомил, миртазапин и др;
5. Производные бензамидов: моклобемид;
6. Производные гидразина: фенелзин, ниаламид и др.

Классификация, основанная на фармакодинамическом принципе, предполагает выделение следующих групп антидепрессантов.

1) антидепрессанты, нарушающие обратный захват (re-uptake) моноаминов:

а) СИОЗС — флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам;

б) СИОЗН — ребоксетин, атомоксетин;

в) ИОЗСиН — венлафаксин, дезвенлафаксин, милнаципран, левомилнаципран, дулоксетин;

г) ИОЗНиД — бупропион;

д) ТЦА (нарушение обратного захвата серотонина, норадреналина и холинолитические функции) — амитриптилин, имипрамин, дезипрамин, протриптилин, нортриптилин, тримипрамин, мапротилин, кломипрамин, лофепрамин и др.

2) антидепрессанты, препятствующие разрушению моноаминов:

а) ингибиторы МАО:

– необратимые неселективные ИМАО (нарушают работу МАО типа А и В): фенелзин, транилципромин, изокарбоксазид;

– обратимые селективные ИМАО: моклобемид, пирлиндол (только в РФ) (тип А), селегилин (тип В);

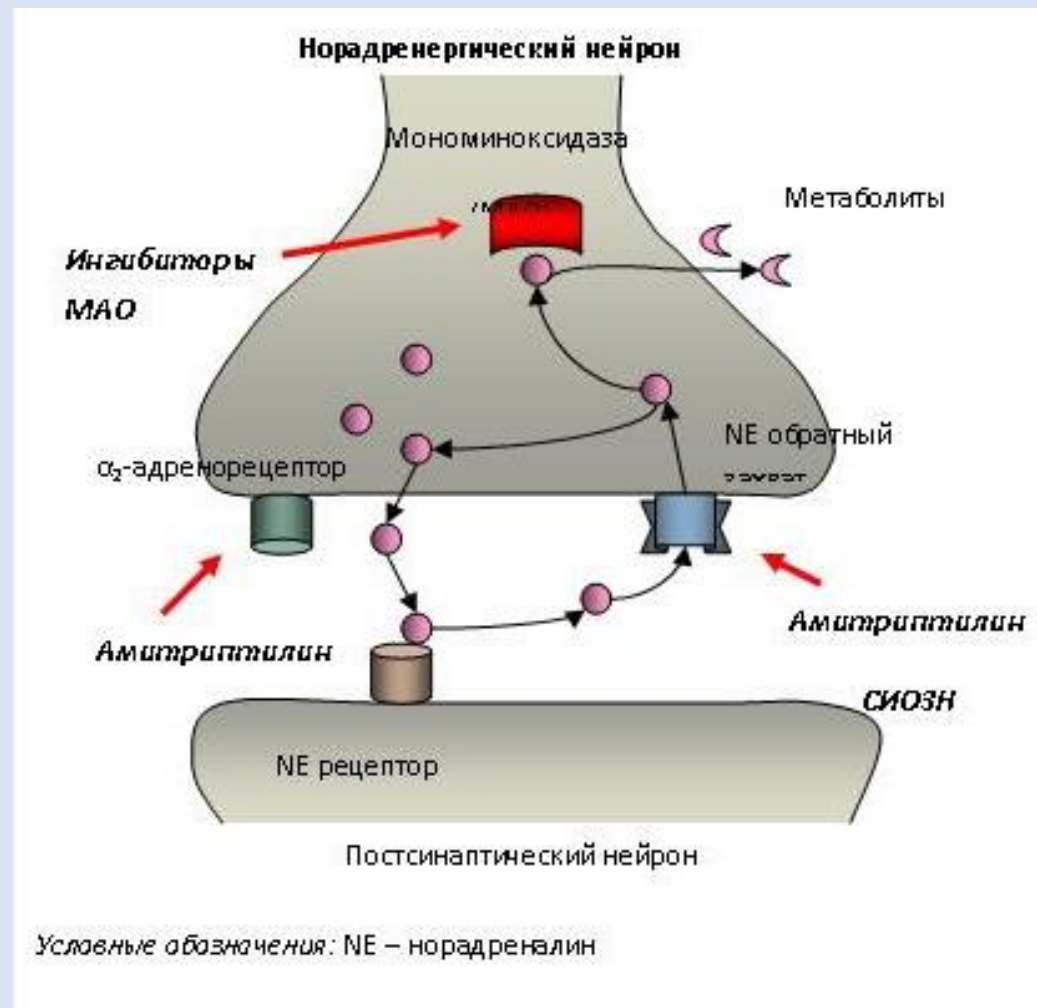
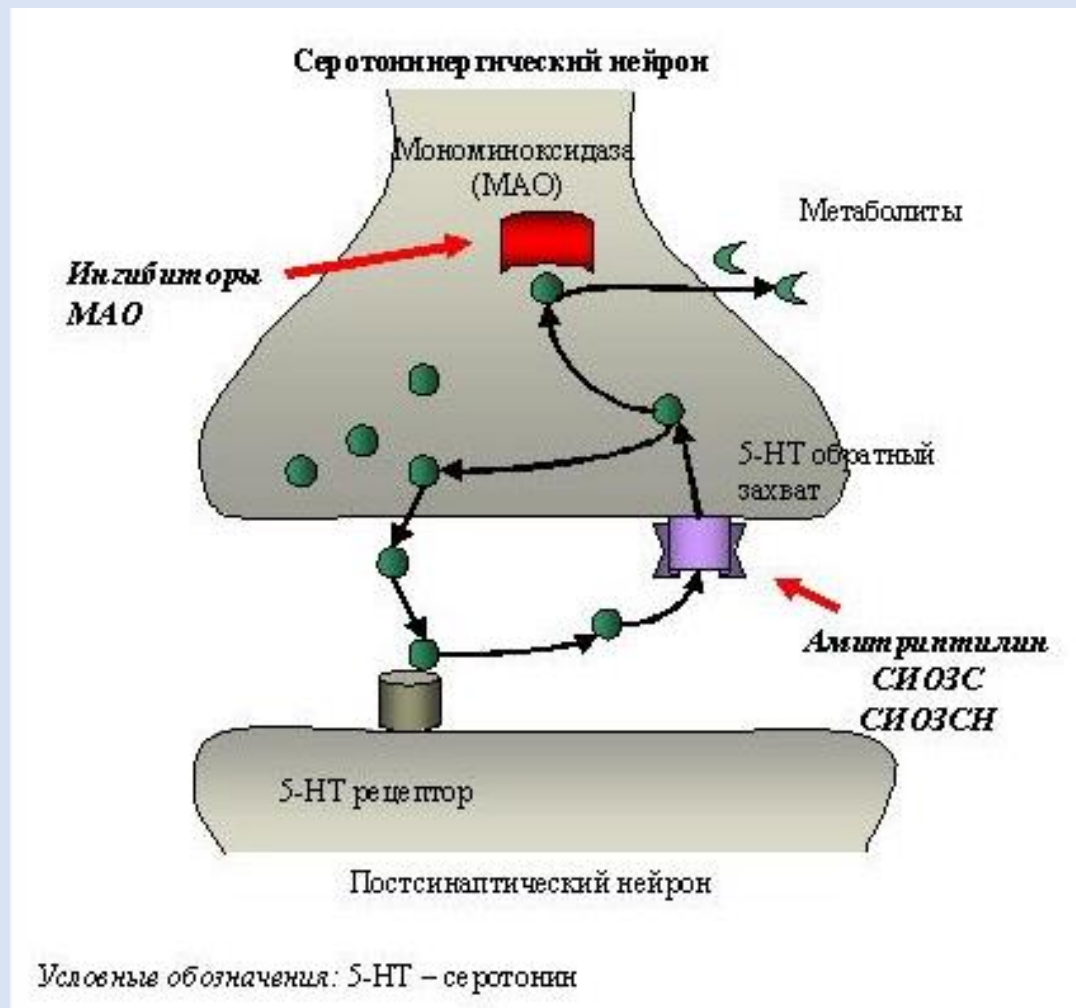
3) атипичные антидепрессанты:

а) антагонисты α_2 -адренорецепторов: мirtазапин, миансерин;

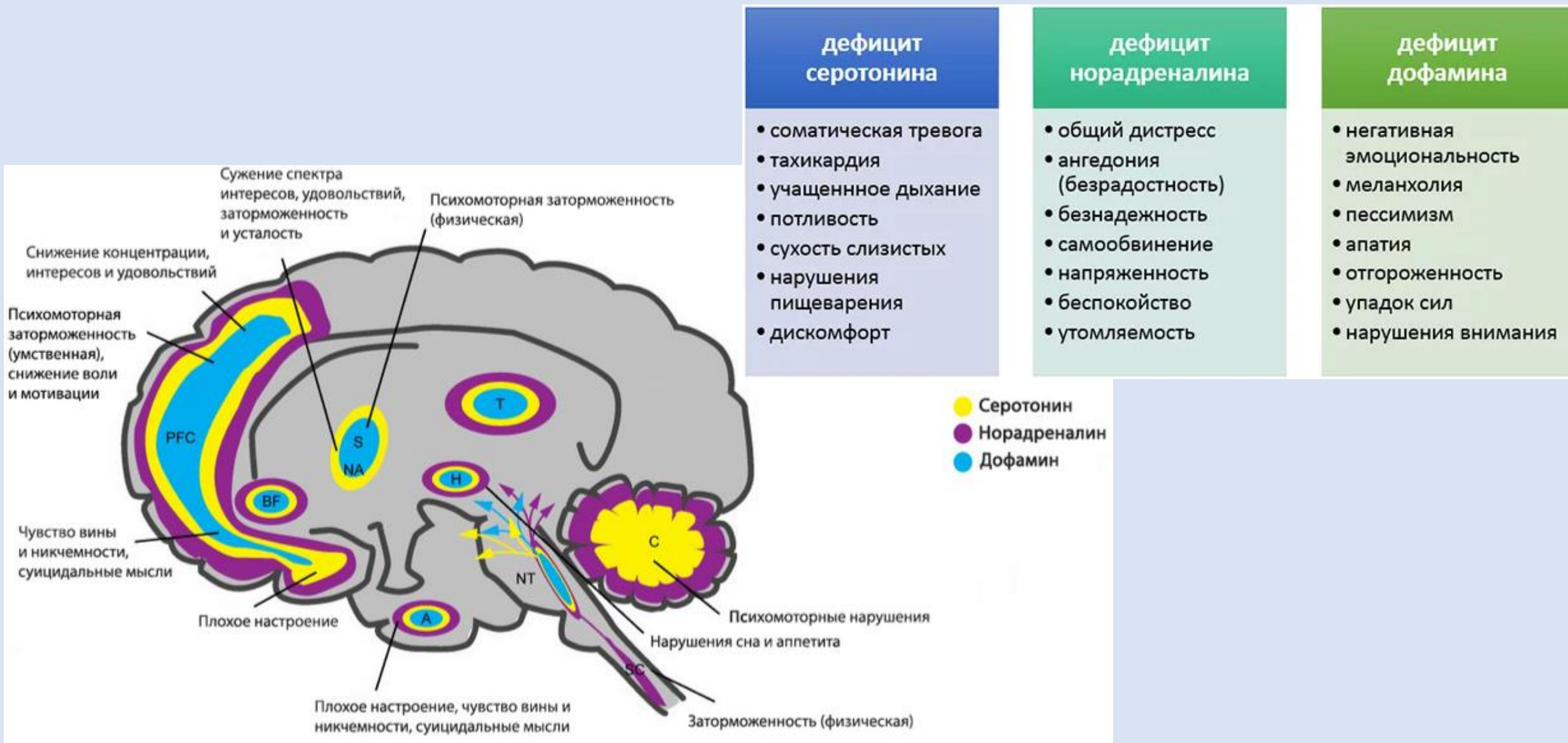
б) модуляторы 5-НТ серотониновых рецепторов: тразодон, вортиоксетин, агомелатин;

в) активаторы нейронального захвата моноаминов: тианептин.

Основные механизмы действия антидепрессантов



Дефицит моноаминов при депрессии



Среди клинических классификаций антидепрессантов наибольшее распространение получила удобная и простая *систематика Кильгольца* с выделением препаратов с преимущественно седативным и стимулирующим действием, а также группы препаратов поливалентного сбалансированного действия.

- *С преимущественно седативным действием:* Амитриптилин, миансерин, мirtазапин, тразодон, флувоксамин, агомелатин.
- *Сбалансированного действия:* Сертралин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам, венлафаксин.
- *С преимущественно стимулирующим действием:* Флуоксетин, моклобемид, пирлиндол, дулоксетин, милнаципрам, вортиоксетин, кломипрамин.

Нормотимики – препараты для купирования и профилактики депрессивной и маниакальной фаз при расстройствах биполярного спектра.

- **Соли Лития** – оксибутират, карбонат (Седалит);
- Производные карбамазепина (**Карбамазепин** (Финлепсин, Тегретол), **Оскарбазепин** (Трилептал));
- **Вальпроевая кислота** и ее соли (Депакин);
- **Ламотриджин** (Ламиктал, Сейзар);

...а также:

- Габапентин (Нейронтин);
- Топирамат (Топамакс);
- Блокаторы кальциевых каналов (Верапамил, Нифедипин)

К **ноотропам** относят лекарственные средства, способные оказывать прямое активирующее влияние на процессы обучения, память, умственную деятельность, повышать устойчивость мозга к любому агрессивному воздействию и улучшать качество коммуникационной жизни больных (ВОЗ, 1991).

— *нейротрофичность* — естественный процесс, подразумевающий пролиферацию клеток и их миграцию, дифференцировку, выживание;

— *нейропротекция* — это индуцированный механизм, противодействующий повреждающим факторам;

— *нейропластичность* — процесс постоянной регенерации в случае естественного или патологического повреждения.

Нейротрофичность, нейропротекция, нейропластичность и нейрогенез — фундаментальные биологические процессы, постоянно протекающие в нервной системе.

Пусковым звеном ишемической гибели нейронов является энергетический дефицит, инициирующий глутамат-кальциевый каскад — высвобождение возбуждающих аминокислотных нейротрансмиттеров — аспартата и глутамата и внутриклеточное накопление ионов Ca^{2+} .

Первичная нейропротекция направлена на прерывание быстрых механизмов некротической смерти клеток — реакций глутамат-кальциевого каскада (антагонисты NMDA- и AMPA-рецепторов и блокаторы кальциевых каналов: ремачемид, рилутек, боризол, нимотоп и т.д.)). Осуществление первичной нейропротекции крайне затруднительно, поскольку она носит селективный характер и необходимо определить, какие именно рецепторы задействованы.

Вторичная нейропротекция направлена на уменьшение выраженности отдаленных последствий ишемии — на блокаду провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, торможение оксидативного стресса, нормализацию нейрометаболических процессов, ингибирование апоптоза, уменьшение когнитивного дефицита: антиоксиданты, антигипоксанты, метаболитотропные препараты и ноотропы (эмоксипин, тиотриазолин, глицин, пирацетам, тиоцетам, цитиколин, церебролизин, кортексин, цереброкурин и т.д.). И все же наибольшее практическое значение среди средств вторичной нейропротекции имеют *ноотропы*.

По химической природе ноотропные препараты являются производными различных соединений аминокислот, растительными экстрактами, нейропептидами, белками.

1. Производные пирролидина-2 (циклический ГАМК, рацетамы): пирацетам, небрацетам, изацетам, нефирацетам, детирацетам, этирацетам, анирацетам, оксирацетам, прамирацетам, дипрацетам, фенотропил и др.

2. ГАМК (гамма-аминомасляная кислота): аминалон, гаммалон, никотиноил-ГАМК (пикамилон), фенибут (ноофен).

3. ГОМК (гамма-оксимасляная кислота): натрия оксibuтират, натрия оксibat.

4. ГОПК (гопантеновая кислота): кальция гомопантотенат, пантогам.

5. Витамин В6 (пиридоксин): пиритинол (энцефабол), пиридитол, энербол, пиритиоксин.

6. Аминоуксусная кислота: глицин.

7. Хлорфеноксиуксусная кислота: меклофеноксат, деанол.

8. Триптамин (N-ацетил-5-этокситриптамин): мелатонин (мелаксен, мелапур, мелатон).

9. Нейропептиды и нейротрофические церебропротекторы: цереброкурин, кортексин, семакс, вазопрессин, церебролизин, солкосерил, синактен депо, цереброецитин, липоцеребрин.

10. Дипептиды: ноопепт (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицин).

11. Алкалоиды барвинка: кавинтон, винкапан.

12. Другие растительные: экстракт гинкго билоба, лимонника китайского, женьшень, мемоплант, билобил, гинкио.

13. Комбинированные: тиоцетам, диапирам, бинотропил, апик, олатропил, ороцетам, фезам, юкалин.

1. Ноотропные препараты с доминирующим мнестическим действием, или истинные ноотропы:

1. Пирролидоновые ноотропы (рацетамы), преимущественно метаболического действия: пирацетам, оксирацетам, анирацетам, прамирацетам, этирацетам, дипрацетам, ролзирацетам, небрацетам, изацетам, нефирацетам, дестирацетам, фенотропил, комбинированные рацетамы (тиоцетам, диапирам, олатропил, ороцетам, фезам).

2. Холинергические вещества: усиление синтеза ацетилхолина и его выброса (холин хлорид, фосфатидилсерин, лецитин, ацетил-L-карнитин, цитиколин, производные аминопиридина и др.); агонисты холинергических рецепторов (оксотреморин, бетанехол, спиропиперидины, хинуклеотиды); ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АцХ) (донепезил, физостигмин, такрин, амиридин, эртастигмин, галантамин, метрифонат, велнакрин малеат и др.).

3. Нейропептиды и нейротрофические церебропротекторы: семакс, эбиратид, церебролизин, кортексин, цереброкурин, ноопепт.

4. Модуляторы глутаматергической системы:

а) низкоаффинные антагонисты полиаминового сайта NMDA-рецепторов и частичные агонисты AMPA-рецепторов (мемантин, адемом);

б) агонисты AMPA-рецепторов (нооглютил);

в) частичные агонисты AMPA-рецептора, а также усиливающие высвобождение норадреналина, дофамина (риталин, модафинил, донепезил);

г) коагонисты NMDA-рецептора (глицин);

д) NMDA-миметики (глутаминовая кислота, милацемид, D-циклосерин).

5. Агонисты дофаминовых рецепторов — проноран.

6. Агонисты ГАМК-рецепторов — баклофен.

II. Нейропротекторы:

1. Активаторы метаболизма мозга: милдронат, фосфатидилсерин, эфиры гопантеновой кислоты, ксантиновые производные пентоксифиллина, пропентофиллин, тетрагидрохинолины и др.
2. Церебральные вазодилататоры: винкамин, винпоцетин, ницерголин, винконат, виндебумол и др.
3. Антагонисты кальция: нимодипин, циннаризин, флунаризин и др.
4. Антиоксиданты: мексидол, троллокс, альфа-токоферола ацетат, альфа-токоферола сукцинат, эксифон, тирилазад, меклофеноксат, атеровит, эбселен, тиотриазолин, эмоксипин, цитофлавин, глутоксим.
5. Вещества, влияющие на систему ГАМК: аминалон (гаммалон), пантогам, пикамилон, фенибут (ноофен), натрия оксибутират.
6. Вещества разных групп: этимизил, оротовая кислота, метилглюкооротат, оксометацил, гутимин, женьшень, лимонник и гинкго билоба, элтон.

В механизме действия ноотропных средств можно выделить два основных звена: нейромедиаторное и метаболическое. Каждый из механизмов имеет место в обеих группах препаратов, но один из механизмов — доминирующий.

Нейромедиаторные механизмы включают в себя влияние препарата на ГАМК-, холин-, глутамат-, дофамин или глицинергическую системы. В этом отношении наиболее перспективными являются препараты — агонисты NMDA- и AMPA-подтипов глутаминовых рецепторов и агонисты ГАМК-рецепторов (нооглютил, мемантин, модафинил), которые по силе действия превосходят классические рацетамы (пирацетам, прамирацетам, анирацетам).

Список литературы:

1. Тиганов А.С. и др. Психиатрия: рук. для врачей: в 2 т. / под ред. А. С. Тиганова. - М.: Медицина. – т. 1. – 2012. – 808 с.; – Т. 2. – 2012. – 896 с.
2. Гречаный С.В. и др. Частная психиатрия. Учебное пособие. / С.В. Гречаный, А.Б. Ильичев, В.В. Поздняк, А.Г. Кощавцев, В.В. Шишков, Ю.В. Хуторянская. – СПб.: СПбГПМУ, 2020. – 60 с.
3. Александровский Ю.А. и др. Психиатрия: национальное руководство / гл. ред.: Ю. А. Александровский, Н. Г. Незнанов. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 1008 с.
4. ICD10Data.com. 2019 ICD-10-CM codes. [Электронный ресурс]: www.icd10data.com/ICD10CM/
5. МКБ 10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра. [Электронный ресурс]: <http://mkb-10.com/>.
6. МКБ-10 Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. – Женева: ВОЗ, 1994. – 208с.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.