

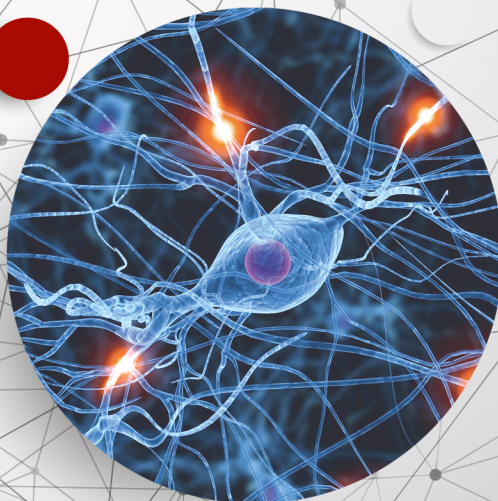


МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

С.С. Трофимов

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ ДЛЯ ПСИХОЛОГОВ



МОСКВА, 2018

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

С.С. Трофимов

**НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ
ДЛЯ ПСИХОЛОГОВ**

Москва, 2018

ББК 88
Т76

Трофимов С.С.
Т76 Нейрофармакология для психологов. — М.: ФГБОУ ВО МГППУ, 2018. — 388 с.

«Нейрофармакология для психологов» предназначена для студентов-гуманитариев, в первую очередь для будущих психологов. Эта дисциплина преподается им на старших курсах, когда основные сведения по физиологии забываются, поэтому в начале книги вспоминаются синаптическая передача и основы нейроэндокринологии, где рассматриваются моменты возможного воздействия вещества, лекарственного препарата и последующих нервно-психических изменений. Студенты-гуманитарии не сталкиваются с фармакологией, поэтому в следующем разделе излагаются основы этой дисциплины (особенности эффекта вещества в зависимости от его дозы, пути введения, длительности воздействия и т. п.). В третьей части книги изложена частная нейрофармакология, к которой обычно сводятся учебники по этой дисциплине. Рассматриваются конкретные классы и группы лекарственных нейротропных средств, приводятся примеры таких препаратов. В практической деятельности психологу придется столкнуться с наркотическими проблемами, поэтому в конце даются основы наркологии, — общие закономерности, современная классификация наркотических средств и соединений, вызывающих токсикомании, приводятся примеры таких конкретных веществ.

ISBN 978-5-94051-149-6

ББК 88

ISBN 978-5-94051-149-6

© ФГБОУ ВО МГППУ, 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	6
РАЗДЕЛ 1. БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И ПСИХИКА	9
1.1. Общие принципы регуляции биохимических процессов	9
1.2. Особенности химической организации мозга	21
1.3. Нейрохимические процессы синаптической передачи	24
1.3.1. Характеристика основных медиаторов: ацетилхолин	29
1.3.2. Характеристика основных медиаторов: норадреналин	32
1.3.3. Характеристика основных медиаторов: дофамин	35
1.3.4. Характеристика основных медиаторов: серотонин	38
1.3.5. Характеристика основных медиаторов: гистамин	40
1.3.6. Характеристика основных медиаторов: ГАМК	41
1.3.7. Характеристика основных медиаторов: глицин	44
1.3.8. Характеристика основных медиаторов: глутамат (L-глутаминовая кислота)	44
1.3.9. Характеристика основных медиаторов: пептиды	46
1.4. Железы внутренней секреции (эндокринные железы) и их гормоны	49
1.4.1. Половые железы (гонады) и их гормоны	52
1.4.2. Надпочечники и их гормоны	64
1.4.3. Щитовидные железы и их гормоны	70
1.4.4. Гипофиз и его гормоны	73
1.4.5. Гипоталамус и его гормоны	81
1.4.6. Эпифиз и его гормоны	82
1.5. Гематоэнцефалический барьер	85
1.6. Заключение	89
РАЗДЕЛ 2. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	91
2.1. Лекарственный препарат	91
2.2. Пути введения лекарственного препарата в организм	103
2.2.1. Энтеральные пути введения лекарственного препарата в организм	103
2.2.2. Парентеральные пути введения лекарственного препарата в организм	105
2.3. Фармакокинетика введенного препарата	107
2.4. Эффект лекарственного препарата	111
2.4.1. Доза	113
2.4.2. Токсичность	114

2.4.3. Побочное действие препаратов	116
2.4.4. Повторное применение лекарственных препаратов	117
2.4.5. Комбинированное действие лекарственных препаратов	120
2.4.6. Зависимость эффекта вещества от индивидуальных особенностей организма	121
2.5. Плацебо	127
2.6. Отравления нейротропными препаратами	134

РАЗДЕЛ 3. ЧАСТНАЯ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ 136

3.1. Лекарственные средства, влияющие на периферическую эфферентную иннервацию	138
3.1.1. Лекарственные средства, влияющие на холинергическую иннервацию	140
3.1.2. Лекарственные средства, влияющие на адренергическую иннервацию	153
3.2. Лекарственные средства, влияющие на периферическую афферентную иннервацию	166
3.2.1. Лекарственные средства, стимулирующие окончания афферентных нервов	166
3.2.2. Лекарственные средства, угнетающие функции афферентных волокон	167
3.2.3. Местные анестетики	168
3.3. Лекарственные средства, влияющие на центральную нервную систему	171
3.3.1. Ненаркотические анальгетики	172
3.3.2. Наркотические анальгетики (опиоиды, их аналоги и антагонисты)	176
3.3.3. Наркозные средства	179
3.3.4. Аналептики	185
3.3.5. Противозлептические (противосудорожные) средства	187
3.3.6. Транквилизаторы (анксиолитики) и седативные (успокаивающие) средства	192
3.3.7. Противопаркинсонические средства	203
3.3.8. Нейролептики	208
3.3.9. Нормотимики (противоманиакальные средства и соли лития)	218
3.3.10. Антидепрессанты	221
3.3.11. Психостимуляторы	231
3.3.12. Ноотропы	235

РАЗДЕЛ 4. НАРКОЛОГИЯ

4.1. Общая наркология	242
-----------------------------	-----

4.1.1. Наркология: общие понятия	243
4.1.2. Динамика развития и протекания наркотической зависимости	255
4.1.3. Диагностика зависимости	260
4.1.4. Принципы лечения зависимостей от веществ	261
4.1.5. Факторы риска наркомании и токсикомании	263
4.2. Частная наркология	268
4.2.1. Алкоголизм	268
4.2.2. Табачная зависимость (никотинизм)	283
4.2.3. Опиоиды	288
4.2.4. Злоупотребление препаратами конопли	298
4.2.5. Злоупотребления стимулирующими средствами	305
4.2.6. Злоупотребление седативными средствами	315
4.2.7. Злоупотребление психотомиметиками (галлюциногенами)	321
4.2.8. Токсикомании	328
СЛОВАРЬ-УКАЗАТЕЛЬ	336
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	385

Предисловие

Нейрофармакология — это область знаний, изучающая закономерности действия веществ на нервную систему. Поскольку нервная система считается материальным носителем психики, то воздействие химических соединений на нервную систему приводит к психическим изменениям. Закономерности такого влияния веществ изучает *психофармакология* — раздел нейрофармакологии.

Психические и биохимические процессы организма жёстко коррелируют между собой. Мы, обычно не задумываясь, регулярно применяем те или иные химические соединения для воздействия на свои психические процессы или психику окружающих: принимаем успокаивающие, обезболивающие препараты, курим, пьем алкоголь, чай и кофе. Психологические особенности и проблемы человека могут быть связаны с особенностями его индивидуальной нейрохимии, с применением им тех или иных лекарственных препаратов. Нейрохимические причины могут лежать в основе некоторых социальных проблем (преступность, фанатизм). Все это тесно соприкасается с практическими вопросами наркологии. При решении этих вопросов помимо прочих возможно применение нейрофармакологических способов. Поэтому знание основ нейрофармакологии необходимо каждому психологу.

Студенты, готовящиеся по специальности 022700 «Клиническая психология», изучают вопросы нейрофармакологии и психофармакологии в таких специальных дисциплинах, как «Психофармакотерапия» (ОД.20) и «Профилактика наркоманий и алкоголизма» (ОД.14). Отчасти проблемы фармакотерапии нервных и психических заболеваний затрагиваются и в «Неврологии» (ОД.17) и «Психиатрии» (ОД.18).

Однако будущим психологам трудно понимать действие веществ на мозг и психику, поскольку эти студенты знакомы лишь с некоторыми аспектами нейробиологии. Данное учебное пособие ориентировано на тех, кто обладает только общими нейробиологическими знаниями, поэтому в разделе 1 проводится более подробное ознакомление с теми областями физиологии и нейрохимии, которые понадобятся при изучении механизмов действия нейротропных препаратов. Здесь рассматриваются: механизмы химической регуляции психических процессов и возможности воздействия на психику веществами как в норме, так и при патологии; способы взаимодействия между клетками и деятельность молекулярных рецепторов; те стороны функционирования эндокринной системы, которые от-

ражаются на психических процессах; особенности участка ДНК, обеспечивающего функции нервной системы, нейрохимические и физиологические особенности мозга; механизмы синаптической передачи, конкретные медиаторы, различные подтипы их рецепторов, роль нейромодуляторов.

Сведения этого раздела могут быть полезны всем студентам-психологам (в том числе основной их массе, подготавливаемой по специальности 020400 «Психология») при занятиях такими обязательными дисциплинами, как «Физиология центральной нервной системы» (ЕН.Ф.06), «Физиология высшей нервной деятельности и сенсорных систем» (ЕН.Ф.07), «Психофизиология» (ОД.07).

Раздел 2 посвящён общей фармакологии, знание основ которой необходимо для понимания эффектов конкретных лекарственных средств, механизмов их действия, способов фармакотерапии. Здесь рассматриваются следующие вопросы: как устроено лекарство и почему у него может быть множество названий; как лекарство попадает в организм, что с ним происходит потом; как оно выходит из организма; как эффект зависит от дозы; что такое основное и побочное действие, привыкание, зависимость и т. п. Рассказывается также о том, как испытывают лекарственные препараты.

В разделе 3 рассмотрены отдельные группы нейротропных препаратов в классификации, принятой в Российской Федерации в начале XXI столетия (эта классификация представлена, например, в последних выпусках ежегодно издающейся «Энциклопедии лекарств»). Представлены общие эффекты, механизмы действия, область применения лекарств описываемой группы. Для понимания целесообразности применения того или иного препарата или всей фармакологической группы при некоторых заболеваниях даются представления об этих патологиях и о возможных биохимических и физиологических причинах этих заболеваний. Отдельные представители фармакологических групп описаны только в качестве примеров. Это связано с тем, что список препаратов изменяется и пополняется очень быстро. Кроме того, психологи — не врачи, лечить больных права не имеют, поэтому знать множество конкретных лекарств им нецелесообразно. Психологам нужно уметь пользоваться специальными справочниками лекарственных средств, в которых можно найти описание действия того или иного препарата, нужно знать, *что* и *где* искать. Некоторые из этих справочников приведены в списке.

В разделе 4 дается представление о биологических причинах и механизмах наркоманий и токсикоманий, приводится краткая классификация химических средств, вызывающих лекарственную зави-

симость, в том числе алкоголя и никотина, рассматриваются возможные способы лечения зависимостей.

В Словаре-указателе в алфавитном порядке приводятся определения терминов и явлений, встречающихся в книге, и в скобках указываются раздел и рисунок, где они описываются.

При работе над книгой использовались сведения из справочников, учебников, книг как по фармакологии, так и по различным областям физиологии, биохимии, наркологии, психологии, психиатрии, научно-популярные издания. Все они приведены в списке рекомендуемой литературы. Однако большинство этих литературных источников рассчитано прежде всего на медика, но никак не на гуманитария. Предлагаемая «Нейрофармакология для психологов» учитывает особенности гуманитарного образования.

РАЗДЕЛ 1. БИОХИМИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПСИХИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

1.1. Общие принципы регуляции биохимических функций

Биохимические процессы организма представляют собой невероятно сложную последовательность взаимосвязанных реакций, химических циклов и превращений. Во всякой химической реакции воздействия на её исходные этапы сказываются на последующих, так же как постепенные изменения в конечных продуктах начинают отражаться на начальных этапах. Упрощённо биохимические процессы живого организма можно рассматривать как очень сложную химическую реакцию с множеством промежуточных звеньев. Воздействие на каждый этап этой реакции (начальный, промежуточный или конечный), например, добавление какого-либо вещества или торможение, ингибирование этого этапа, обязательно отразится на всех остальных этапах реакции, предыдущих и последующих. Однако изменения в каскаде этих промежуточных реакций будут различны: этапы, примыкающие к измененной реакции, очевидно изменятся больше, чем отдалённые. Поэтому в зависимости от того, на какой промежуточный этап мы воздействовали, одни эффекты (являющиеся результатом изменений в примыкающих этапах реакции) будут ярче, другие, зависящие от отдалённых промежуточных этапов, менее выражены и даже практически незаметны. Воздействие на промежуточный этап может очень слабо сказаться на конечном результате — выживании и воспроизведении своей генетической копии (размножении). Тем не менее при достаточно тщательном исследовании такое влияние на другие функции (и на конечный результат жизнедеятельности) обычно удастся выявить. В специальной литературе постоянно описываются новые эффекты известных веществ и препаратов. Поэтому в фармакологии имеются два основных принципа, сходных с двумя основными принципами в генетике.

Во-первых, *каждое вещество влияет на все функции (эффекты)* (в генетике — «каждый ген влияет на все признаки»).

Во-вторых, *каждая функция (эффект) зависит от всех веществ* (в генетике — «каждый признак зависит от всех генов»).

То есть любое вещество имеет эффект, так как «сдвигает» равновесие биохимических реакций, любое вещество активно. Другое

дело — на какие функции это вещество влияет в первую очередь и при каких обстоятельствах. Какая-то функция будет изменяться на десятки и тысячные доли процента и практически увидеть эти изменения невозможно. Вероятно, невозможно оценить и состояние всех функций в данный момент в данном состоянии. Поэтому химическое соединение, эффект которого не выявили, считается неактивным. Таким «неактивным» веществом считается, например, окись водорода или, попросту говоря, вода (H_2O). Однако наш организм на 70% состоит из этого «растворителя». Попробуйте не вводить его два три. Биологический и психологический эффекты очевидны, как и эффект последующего приема этого «неактивного» соединения.

Идея «всё влияет на всё» встречается ещё в «Четверокнижии» («Четырёх тантрах», или «Чжуд-ши») — своего рода медицинской энциклопедии, созданной в XII в. Она посвящена описанию множества болезней, способов их лечения и соответствующих лекарств. «Четверокнижие» написано в стихах, которые и сейчас заучивают наизусть студенты тибетских медицинских школ. В нём причиной всех бед, в том числе и болезней, объявляется невежество, и утверждается, что всё в мире может быть лекарством.

В живых организмах, в первую очередь у многоклеточных, по функциональной роли все вещества можно разделить на две основные группы: утилизоны и информоны.

Утилизоны называются соединения, используемые клетками в качестве строительных и топливных материалов, т. е. утилизируемые вещества. В многоклеточных системах ткани и клетки, из которых состоят эти ткани, дифференцированы и специализируются на определённых этапах метаболизма. Эти этапы объединяются системой межклеточной передачи веществ-метаболитов и энергии в виде веществ-энергоносителей, т. е. **коммуникативной системой взаимодействия утилизонов**, — всем известных белков, жиров и углеводов, воды, витаминов, минеральных веществ, аминокислот.

Информоны (регулины, эргоны) — это носители, передатчики информации, основная роль которых заключается в координации функций разнообразных клеток и их интеграции в единый организм, в управлении им. Информоны используются специализированными **коммуникативными системами передачи информации (сигнальными системами)**. Это, прежде всего, гормоны эндокринной системы и нейромедиаторы, нейромодуляторы и вторичные посредники нервной системы. Кроме того, это нуклеиновые кислоты, — ранние и поздние гены, матричная (информационная), транспортная и рибосомная РНК. Недавние открытия биологии позволяют отнести к информонам сигнальные молекулы, запускающие

те или иные стадии клеточной дифференцировки и специализации, например, «факторы роста», вещества, ведущие к экспрессии ранних генов, и продукты этой экспрессии, приводящие в итоге к экспрессии поздних генов и синтезу заключительных веществ-утилизаторов. Роль таких сигнальных молекул, по-видимому, могут осуществлять некоторые соединения, известные нам как медиаторы (см. 1.3.). Они появляются в онтогенезе значительно раньше нервной системы, т. е. тогда, когда нет синаптических связей, в которых эти вещества могли бы действовать как медиаторы.

Например, синтез и выделение дофамина, известного как медиатор (см. 1.3.3.), синтез молекул-рецепторов, через которые он действует, в человеческих амниотических эпителиальных клетках наблюдается уже на 8-й день после оплодотворения яйцеклетки.

Синтезируется и выделяется это соединение, имеются его рецепторы и в амниотических эпителиальных клетках у обезьян.

Дифференцировка рецепторов дофамина в сетчатке цыплят обнаружена на 7-й, а синаптогенез — только на 11-й день эмбриогенеза.

Дофамин и норадреналин (см. 1.3.2.) были обнаружены у лягушки на стадии головастика в различных ещё не иннервированных частях тела и органах, — сердце, почках. В процессе развития содержание, концентрации моноаминов, ферментов, участвующих в их синтезе и распаде, активность этих веществ изменялись, — возрастали и снова снижались.

В то же время во многих работах обнаружено влияние будущих медиаторов на дифференцировку клеток, на развитие различных органов, в том числе нервной системы, на разных стадиях в раннем онтогенезе до начала функционирования этих веществ как нейромедиаторов. По-видимому, в онтогенезе эти соединения выполняют роль химических сигналов-регуляторов развития.

Например, дофамин влияет на рост нервов (на форму конуса роста, на вытягивание нейритов и подавление движения филоподий) в сетчатке цыплят с 8-го дня эмбриогенеза.

На основании этого уже давно высказывалась идея смены функций биологически активными веществами в эволюции и в отчасти повторяющем её онтогенезе, — медиаторы на донервном этапе выполняли другие, регулирующие функции, которые сейчас называют трофическими, а в отношении медиаторов промедиаторными. Предполагается, что изменения функциональной роли этих веществ цикличны: от гаметогенеза до регуляции половой зрелости и вновь до гаметогенеза у взрослой особи. Причём донервные функции филогенетически старше.

Такие соединения могут выступать в роли трофических факторов развития других нейронных систем и должны присутствовать

в ЦНС постоянно для её созревания. Необходимость такого действия может быть причиной очень раннего появления этих веществ в клетке.

Серотонин, обычно рассматриваемый как медиатор (см. 1.3.4.), известен также как потенциальный митоген, его истощение у потомства продлевает пролиферацию клеток.

В бледном шаре серотонинергические клетки появляются одними из первых. Они могут быть необходимы для дифференцировки клеток — предшественников нейронов.

Серотонинергические нейроны способствуют высвобождению глиального экстенсивного фактора S-100β, который вместе с серотином является сигналом созревания нейронов в различных отделах мозга. Их появление связано с регуляцией развития ацетилхолин- и дофаминергических систем, с высвобождением этих медиаторов. Активация некоторых серотониновых рецепторов особенно эффективна в индуцировании роста нейронов, задержанных в развитии: активация этих рецепторов восстанавливает «задержанные» нейроны и микроцефалию в экспериментальной модели алкогольного синдрома плода и после пренатального воздействия кокаина.

При этом такие трофические факторы (например, дофамин и серотонин) осуществляют и ауторегуляцию собственного нейрогенеза. Материнские и плацентарные гуморальные факторы в дифференцировке моноаминергических нейронов играют минимальную роль.

Трофические функции медиаторов, в частности дофамина и серотонина, обнаруживаются и в период половой зрелости. Эти соединения, по-видимому, действуют не только как химические передатчики сигнала нейрона, но и продолжают выполнять роль гормонов. Возможно, из-за этого помимо мозга дофаминергические рецепторы имеются и в других органах — в сердце, кровеносных сосудах, почках, надпочечниках, паразитовидной железе, желудочно-кишечном тракте.

В более исследованных с этой стороны почках дофаминовые рецепторы вовлекаются в регуляцию гемодинамики электролитного и водного транспорта, как и секреции почек. Недостаток самого дофамина и/или его рецепторов в почках ведёт к гипертензии, в том числе наследственной (в экспериментальных моделях).

С осуществлением трофических функций может быть связано существование биохимических транспортных систем, проводящих серотонин через клеточные мембраны и отличных от синаптических систем. Так, изолированные лёгкие взрослых крыс и их срезы поглощают значительно больше этого вещества, чем у 7-дневных крысят. Поскольку активность фермента, разрушающего этот био-

генный амид, не зависит от возраста, можно полагать, что такое возрастное различие обусловлено меньшим поступлением вещества в клетки незрелых тканей.

Серотонин угнетает рост аксонов у половозрелых улиток *Helisoma*.

Следовательно, такие вещества могут как гормоны регулировать не только процессы роста, но и сами функции соответствующего участка тела, органа наравне с медиаторами нервной системы. В онтогенезе медиаторная функция этих соединений включается значительно позже появления самих веществ, т. е. такая функция регуляции может быть также донервной и возникать на самых ранних этапах индивидуального развития. По-видимому, такие свойства у этих веществ сохраняются всю жизнь параллельно медиаторной.

Возможно, эти соединения (по крайней мере, дофамин) — участники регуляции апоптоза.

Апоптоз недифференцированных нейробластов сетчатки новорождённых крысят, вызванный угнетением белкового синтеза, предотвращается в частности дофамином и агонистами некоторых типов дофаминовых рецепторов.

Созревание отдельных клеток и всего организма нарушается при изменении состояния медиаторных систем. Онтогенез изменяется при активации или подавлении синтеза этих веществ, при блокировании их рецепторов, добавлении этих соединений к развивающейся ткани, при действии эндогенных гормонов. Такие изменения должны приводить к «болезням развития», т. е. к патологиям, возникающим вследствие «неправильного» онтогенеза. Возможно, «болезнями развития» являются многие заболевания, механизмы которых в настоящее время неизвестны, например, большинство нервно-психических расстройств. Момент, нарушающий химическую сигнализацию развития и изменяющий включение созревания органа, ткани, тех или иных нервных связей, скорее всего, незаметен. Это может происходить на самых ранних этапах индивидуального развития, когда мы даже не подозреваем о беременности или когда нюансы изменений онтогенеза практически незаметны. Патология может выявляться уже после рождения или даже ещё позже, при соответствующих функциональных нагрузках.

Утилизоны, как и информоны, также переносят информацию, но это не специализированные формы управления организмом. Избыток или недостаток утилизонов приводит к смещению биохимических реакций для поддержания единства организма, его внутренней среды (гомеостаза). Это смещение концентрации утилизона тоже является сигналом.

Дефицит в крови глюкозы, основного энергетического вещества («топлива»), оценивается глюкорецепторами на специализированной клетках в гипоталамусе. Мы ощущаем это как чувство голода. Жажда возникает при уменьшении количества воды в организме и как следствие повышения концентрации хлорида натрия.

Однако для такого сигнала необходимы относительно большие изменения в количестве утилизонов. Да и самих утилизонов организму требуется неизмеримо больше, чем информонов. Наше тело по существу состоит из утилизонов.

Многие информоны синтезируются и потребляются в микроколичествах. Тем не менее, существует точка зрения, что и информоны могут использоваться клеткой как метаболиты, т. е. как и утилизоны.

Даже в отсутствие импульсации из пресинаптического окончания продолжает выделяться медиатор. Это проявляется в виде миниатюрных потенциалов постсинаптической мембраны, микроизменениях потенциала постсинаптической мембраны при воздействии на постсинаптический рецептор медиатора, выброшенного из одного пресинаптического пузырька в отсутствие обычного постсинаптического потенциала и потенциала действия. При денервации ткани, например, мышцы или кожи, возможно образование трофической язвы, что рассматривается как свидетельство трофической (питающей) функции нервной системы. При добавлении медиатора к денервированному участку образование такой язвы не происходит или замедляется. Кроме того, при денервации окружающие глиальные клетки начинают синтезировать временно отсутствующий медиатор. Следовательно, нейромедиатор нужен не только как переносчик информации, но и как метаболит? Или медиатор, непрерывно выделяющийся в норме, сигнализирует об «исправности» нервного контакта, т. е. выполняет роль сигнала-регулятора?

Как утилизоны, так и информоны передаются от клетки к клетке тремя возможными способами: *аутокринным*, *паракринным* и *эндокринным* (рис. 1.1.). Аутокринный и паракринный способы передачи веществ относятся к *контактным*, а эндокринный — к *гуморальным* механизмам взаимодействия клеток.

При аутокринном взаимодействии вещество, выделяющееся из клетки, воздействует на неё же по принципу обратной связи (рис. 1.1А.).

Аутокринным способом медиатор воздействует на пресинаптическое окончание, сообщая нейрону, что передатчик выделен из нервного окончания и имеется в межклеточной жидкости, окружающей синапс.

При паракринном взаимодействии вещество, выделяющееся из клетки, через систему контактов на поверхности мембраны воздействует только на соседнюю клетку, примыкающую к ней (рис. 1.1Б.).

Паракринным способом нейромедиатор воздействует на постсинаптическую мембрану другого нейрона, с которым образован синаптический контакт, или на исполнительную клетку (мышечную, железистую и т. п.). Этим же способом действуют многие модуляторы, выделяющиеся из пресинаптического окончания совместно с медиатором и регулирующие эффект последнего.

При эндокринном взаимодействии выделенное вещество воздействует дистантно. Клетка, на которую действует выделенное вещество, может находиться на большом удалении от клетки, выделившей вещество. Это вещество доставляется до места назначения обычно кровотоком, а также ликвором (рис. 1.1В.).

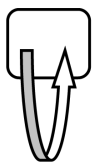


Рис. 1.1А. Аутокринное взаимодействие

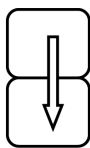


Рис. 1.1Б. Паракринное взаимодействие

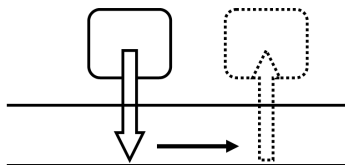


Рис. 1.1В. Эндокринное взаимодействие

Рис. 1.1. Способы взаимодействия клеток

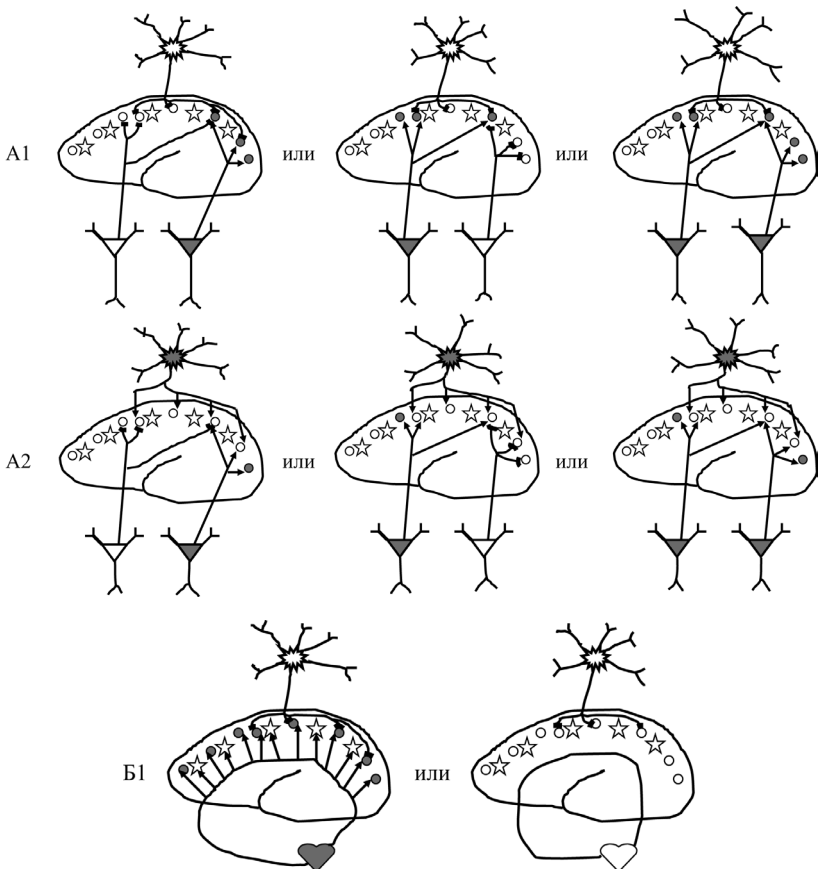
Эндокринным способом воздействуют гормоны. Этим же путём действуют некоторые модуляторы, подводящиеся к регулируемым постсинаптическим окончаниям как гормоны (хотя выделяться многие из этих веществ могут из пресинаптических окончаний, см. 1.3.).

Аутокринным и паракринным способом обеспечивается химическая передача сигнала по «анатомическому» адресу. Мишень выбирается как химически, так и пространственно. Эндокринным способом мишень выбирается только химически с помощью специфических рецепторов на этой мишени, т. е. сигнал передаётся по «химическому» адресу. Такая передача информации происходит, конечно, медленнее. В последние десятилетия такой механизм сигнализации обнаружен у веществ, которые обычно рассматриваются как медиаторы (дофамин, серотонин), или у вновь обнаруженных биологически активных соединений: все они выделяются из пресинаптического окончания, но не в синаптическую щель, а в окружающее межклеточное вещество (это может быть даже спинномозговая жидкость или кровь), и далее распространяются как гормон. Иногда такие «пресинаптические» вещества называют *нейрогормонами*.

Информон действует на *клетку-мишень*. Мишень может быть одна (при аутокринном и паракринном взаимодействии), т. е. воздействие может быть локальным, или мишеней может быть много, и они могут быть разбросаны по всему организму (при эндокринном взаимодействии). В последнем случае взаимодействие системно, оно осуществляется на уровне целого организма.

Мишень имеет специальное молекулярное устройство для взаимодействия с конкретным информоном — *рецептор* (с рецептором могут образовывать химический комплекс различные вещества, сходные с информоном; такие молекулы или ионы, связывающиеся с основной молекулой, называются *лигандами*).

Принципиальные различия действия медиаторов и гормонов представлены на рисунке 1.2.



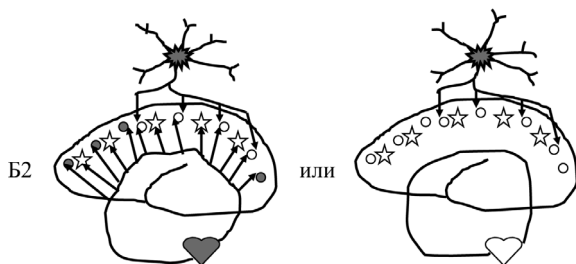


Рис. 1.2. Принципиальное различие передачи химического сигнала информоном-медиатором (вариант А) и информоном-гормоном (вариант Б).

○ — клетки, имеющие рецепторы для взаимодействия с соответствующим информоном (медиатором или гормоном) и способные реагировать на контакт с этим информоном, т.е. «клетки-мишени».

☆ — клетки, не имеющие рецепторов для взаимодействия с соответствующим информоном (медиатором или гормоном) и не способные реагировать на контакт с этим информоном.

▽ — нейроны, способные выделять соответствующий информон-медиатор.

★ — нейроны, способные выделять блокатор рецепторов к соответствующему информону (медиатору в варианте А или гормону в варианте Б).

♡ — сердце с кровеносной системой для транспорта гормона.

Стрелками → указано выделение в данный момент соответствующего информона (медиатора в варианте А, гормона в варианте Б и блокатора рецепторов к соответствующему информону в обоих вариантах).

Заштрихованы элементы (клетки или сердце), участвующие в данный момент в процессах, связанных с соответствующим информоном (с выделением самого информона, с выделением блокатора рецепторов к этому информону или с реагированием на контакт рецепторов клетки-мишени с информоном).

При действии информона-медиатора по «анатомическому» адресу активность изменяют только те «клетки-мишени», которые имеют синаптические контакты с нейроном, выделяющим в данный момент соответствующий медиатор, и у которых рецепторы к этому медиатору не заблокированы (вариант А1). Если при этом по своему «анатомическому» адресу действует ещё и блокатор рецепторов к соответствующему медиатору, клетки-мишени на данный медиатор не реагируют, несмотря на физический контакт с ним (вариант А2). Следовательно, число отреагировавших «клеток-мишеней» и «мозаика» изменения клеточной активности при действии соответствующего медиатора в каждый момент зависит от конкретного набора нейронов, выделяющих в данный момент этот медиатор и от активности нейронов, выделяющих по своему «анатомическому» адресу в данный момент блокатор рецепторов к соответствующему медиатору.

При действии информона-гормона по «химическому» адресу активность изменяют все «клетки-мишени», физически контактирующие в данный момент с соответствующим гормоном (вариант Б1), так как кровеносная

система разносит этот гормон по всему организму (если гормон проникает через гистогематический барьер органа, в частности через ГЭБ). Клетки, не имеющие рецепторов для взаимодействия с соответствующим гормоном, т. е. не «клетки-мишени», своей активности не изменяют, несмотря на физический контакт с соответствующим гормоном. Если, как и в случае с информоном-медиатором, при этом по своему «анатомическому» адресу действует ещё и блокатор рецепторов к соответствующему гормону, клетки-мишени на данный гормон не реагируют, несмотря на физический контакт с ним (вариант Б2). Следовательно, число отреагировавших «клеток-мишеней» и «мозаика» изменения клеточной активности при действии соответствующего гормона в каждый момент зависит от активности нейронов, выделяющих по своему «анатомическому» адресу в данный момент блокатор рецепторов к соответствующему гормону.

Таким образом «мозаика» активности клеток организма в каждый момент зависит: (1) от их «ергичности», т.е. наличия или отсутствия рецепторов для взаимодействия с соответствующим информоном; (2) от выделения или невыделения соответствующего информона; (3) от того, по какому принципу доставляется информон к рецептору — по «анатомическому» адресу как медиатор или по «химическому» адресу как гормон; (4) от заблокированности рецепторов к соответствующему информону.

Рецепторы — это специализированные белки. Они могут быть встроены в наружную мембрану клетки (поверхностные рецепторы) или находиться внутри клетки, например в ядре (внутриклеточные, в частности внутриядерные рецепторы). При взаимодействии информона с рецептором клетка через ряд биохимических реакций изменяет свои функции, — открывает те или иные ионные каналы, начинает или прекращает синтезировать какое-либо вещество. С помощью внутриклеточных, в первую очередь внутриядерных рецепторов контролируется транскрипция ДНК, экспрессия генов, о чём речь пойдёт ниже.

Схематично рецептор состоит из трех участков (*локусов, доменов*): *связывающего, сопрягающего (стабилизирующего) и эффекторного (функционального)* (рис. 1.3.), с которым контактирует акцептор, в результате чего возникает реакция, запускаемая информоном.

Связывающий локус — это участок белковой молекулы-рецептора, к которому прикрепляется информон. Самого по себе прикрепления информона недостаточно для передачи информации, регуляции деятельности клетки-мишени. Могут быть одно или несколько мест прикрепления информона. Предполагают, что с этим связана динамика зависимости эффекта воздействующего на рецептор вещества от концентрации (дозы) этого соединения. Если участок связывается один, то по мере увеличения числа молекул информона происходит постепенное насыщение рецепторов, и, в конце концов, все они оказы-

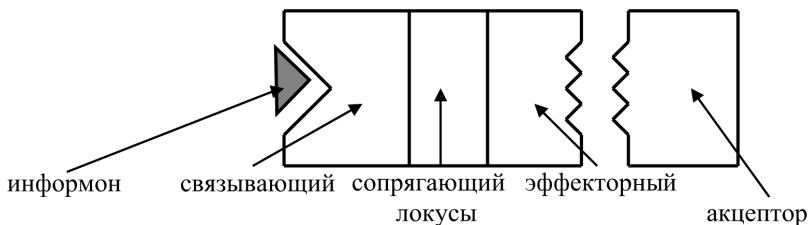


Рис. 1.3. Схема строения рецептора

ваются связанными. Эффект, возрастающий по мере увеличения концентрации информона, достигает максимума и «выходит на плато» (рис. 1.4А.). Если же участков связывания два или несколько, то после достижения максимума при дальнейшем повышении концентрации информона его молекулы могут прикрепляться не ко всем связывающим участкам. С одним рецептором могут оказаться связанными две или несколько молекул информона, однако такое взаимодействие неполноценно, эффекторный локус не изменяет функционирования клетки-мишени, а рецептор, тем не менее, оказывается занятым. Рецепторов, способных регулировать деятельность клетки, становится меньше и эффект уменьшается, несмотря на увеличение количества информона. Кривая зависимости эффекта от дозы вещества в этом случае принимает куполообразную форму (рис. 1.4Б.).

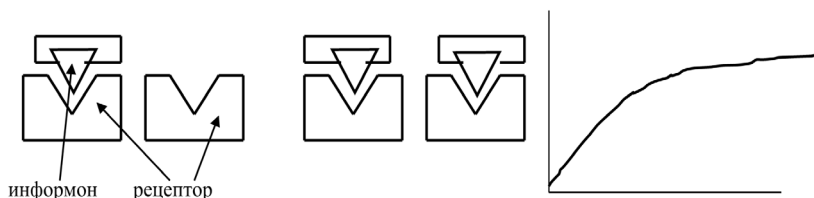


Рис. 1.4А. Зависимость эффекта от дозы при одном участке связывания информона рецептором

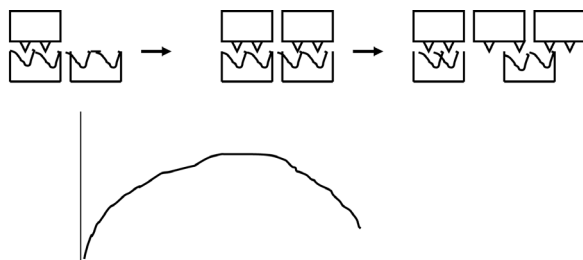


Рис. 1.4Б. Зависимость эффекта от дозы при двух участках связывания информона рецептором

Сила сцепления разных веществ с рецептором может быть различной. Сцепляемость вещества с рецептором называется *аффинностью*, а способность вещества сцепляться с ним — *аффинитетом*. Вещество с большим аффинитетом вытесняет вещество с меньшим аффинитетом и занимает его место на рецепторе.

Регулирующий эффект информона обеспечивается видоизменением эффекторного локуса. В зависимости от того, каким путём этот домен запускает эффект, рецепторы делятся на *быстрые (ионотропные)* и *медленные (метаботропные)*.

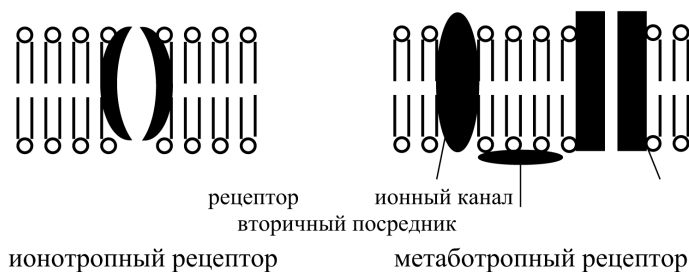


Рис. 1.5. Схема строения ионотропного и метаботропного рецепторов

Молекула белка, образующая ионотропный рецептор, сложнее. Она состоит из нескольких субъединиц. При действии информона эффекторный локус обеспечивает изомеризацию рецептора (изменение формы молекулы без изменения её атомного состава), что приводит к изменению состояния и функционирования клетки, например, к открыванию ионного канала.

Процессы, происходящие при действии информона на ионотропный рецептор, можно сравнить с открыванием замка ключом: ключ — это информон, а замок — рецептор. Ключ вставляется в замочную скважину (связывающий локус), отпирает замок (изомеризует молекулу рецептора), и дверь открывается (например, открывается ионный канал).

Молекула метаботропного рецептора состоит из одной субъединицы. Когда информон воздействует на неё в конечном счёте образуется новое соединение, которое в свою очередь вступает в реакцию с каким-то веществом клетки и образует третье соединение и т. д. Возникающая цепочка биохимических реакций в конце концов образует вещество, вызывающее конечный эффект. Промежуточные вещества, возникающие после воздействия информона, называются *вторичными посредниками*. Первичным посредником между регулирующей и регулируемой клетками в этом случае бу-

дет информон. Каскад реакций вторичных посредников, включающийся в обмен веществ клетки (её метаболизм) занимает какое-то время, поэтому такие рецепторы и называют медленными (метаботропными).

Вторичными посредниками являются, например, циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), оксид азота, катионы Ca^{2+} .

Аналогией функционирования медленного рецептора может послужить открывание двери, когда вы нажимаете на дверной звонок (информон связывается с рецептором). Находящийся в квартире встаёт, надевает халат, тапочки, подходит к двери, по дороге выключив телевизор, смотрит в глазок, ищет ключи, наконец отпирает (последовательные реакции вторичных посредников) и открывает дверь (открываются ионные каналы).

Сопрягающий локус может представлять собой какой-то участок молекулы рецептора, отличный от связывающего и эффекторного доменов или совпадать с одним из них. В самом метаботропном рецепторе устройство, с помощью которого изменяется состояние мишени, может отсутствовать. Например, ионный канал в синапсах, где рецепторы метаботропные (а таких большинство), может быть удалён от места связывания рецептора с медиатором на достаточно большое расстояние.

1.2. Особенности химической организации мозга

Химическая организация мозга имеет одну очень важную и «хитрую» особенность — организацию управления. Я имею в виду ДНК. Как и везде, работает лишь часть её. Есть четыре типа активных генов, но их соотношение в нейронах отлично от остальных клеток:

- «нерегулируемые» (18%) одинаково экспрессируются во всех тканях и органах (мозг, печень, почки и т. п.); они кодируют белки, необходимые для деятельности любой клетки;

- «регулируемые» (26%) экспрессируются в разных тканях в разной степени;

- «мозгоспецифичные» экспрессируются *только* в мозге, их 30%, т. е. треть наследственной информации человека обеспечивает функции его мозга, большая часть ДНК занята управлением высшего органа, в остальных тканях работает менее 10%, обычно 2—4%;

- «редкие» (26%), которые современными методами обнаруживаются не всегда, но и их можно считать специфическими.

Таким образом, почти половина наследственной информации занята маленьким мозгом. Это указывает на его важность. Всякая

система управления для большей эффективности требует максимального разнообразия. В частности, биохимическое разнообразие информонов в нервной системе обеспечивает её лучшую пластичность. Чем выше стоит животное на эволюционной лестнице, тем сложнее его поведение, пластичней функции нервной системы и разнообразней информоны этой системы. Это особенно хорошо видно на нервной системе теплокровных, в первую очередь приматов.

Экспрессия уникальных последовательностей генов в мозге млекопитающих прогрессивно возрастает в позднем эмбриогенезе и раннем постнатальном онтогенезе. Максимум достигается к моменту полового созревания. У половозрелых животных также обнаружены заметные различия между наборами экспрессирующихся генов в разных отделах нервной системы и даже между типами разных клеток внутри каждого из отделов. У человека экспрессия генома выше в гностических областях коры по сравнению с проекционными областями; в лобной коре левого полушария выше, чем в лобной коре правого; в коре выше, чем в мозжечке и в стволовых отделах мозга.

Генетическая специализация нейронов мозга весьма высока и составляет, по-видимому, в целом несколько тысяч клеток, разделённых на группы по несколько десятков-сотен клеток. Объединение их в ансамбли необходимо для повышения надёжности работы системы, для включения её в новые варианты связей

В процессе роста нейрона, его дифференцировки, как и при дифференцировке любой другой эмбриональной ткани, включается «фактор роста» — специальный пептид или белок, кодирующий включение генов, специфических для данной ткани. В результате в печени вырастают печёночные клетки, в крови — эритроциты и лейкоциты, в мускулах — мышечные волокна. Рост и дифференцировка клетки осуществляется последовательным включением ряда факторов: быстро реагирующих на экстремальные воздействия и малоспецифических; факторов «первоочередного реагирования»; факторов роста данного типа клеток. Для нейронов первым относительно неспецифическим фактором, запускающим экспрессию генома в экстремальной ситуации, служит повышение уровня Ca^{2+} . Генами первоочередного реагирования являются гены *c-fos* и *c-jun*. Они кодируют белки *Fos* и *Jun*, регулирующие экспрессию других генов. В результате синтезируется «фактор роста нервов» (NGF, nerve growth factor). Эти факторы включаются и выключаются при различных функциональных изменениях работы мозга, при стрессах, эпилептических припадках, обучении, при болевых

воздействиях, требующих включения эндогенных аналгетических систем.

Таким образом, прогрессивное увеличение генетического разнообразия клеточных элементов нервной системы коррелирует с развитием сложных гностических функций в мозге. Биохимическое разнообразие информонов внесло немалую лепту в то, что люди вышли на вершину пищевой пирамиды, обеспечивающей наилучшее самовоспроизведение, и стали «царями природы». В конечном счёте, многообразии информонов дало нам Гомера, Микеланджело, Моцарта, Пушкина, Гитлера и Эйнштейна.

Когда-то, в конце 1960-х — начале 1970-х годов была распространена точка зрения о «избыточности» ДНК. В большинстве клеток набор двойной, диплоидный, а в нейронах, якобы, полиплоидный. Благодаря такому большому количеству ДНК нервные клетки, мол, могут «сильнее» работать, метаболизм их может идти активней. В первую очередь подозревались крупные нейроны, такие как клетки Пуркиньи мозжечка и пирамидные нейроны гиппокампа. Повышенный метаболизм должен был поднимать температуру тканей, и студенты между собой шутили по поводу кипения и варки мозгов во время занятий, сессий и других интеллектуальных нагрузок. Но дальнейшие работы показали, что большинство подозреваемых в избыточности нейронов в действительности содержит обычный диплоидный набор.

Напомню, что гены могут быть ранними и структурными. Структурные гены управляют по принципу «ДНК → РНК → белок», а ранние гены запускают экспрессию генов, руководят «руководителями» по принципу «ДНК → РНК → белок или пептид → ДНК».

Структурные гены запускают синтез белка или пептида, который нужен организму и является конечной целью, утилизоном. Это тот самый синтез, который описан Уотсоном и Криком в «Двойной спирали».

Ранние гены кодируют управляющие белки или пептиды, которые в свою очередь вызывают экспрессию структурных генов. Поэтому такие экспрессирующие вещества, передающие информацию (команду) о необходимости синтеза вещества, закодированного на соответствующем структурном гене, можно в какой-то степени также отнести к информонам. Но выше мы говорили о информонах, передающих команду с клетки на клетку, а здесь сигнал распространяется внутри неё.

Другое основное и специфическое отличие нейрoхимии ЦНС — это химическая передача информации между нейронами, т. е. синaптическая передача, о которой мы уже говорили и которую мы сейчас рассмотрим подробнее.

Третья особенность функционирования мозга — его изолированность от остального организма. Проникновение веществ в мозг ограничивается специальным устройством, так называемым *гемато-энцефалическим барьером* (см. 1.5.). В мозг через мембраны барьера лучше проникают липофильные вещества.

Это обеспечивается четвёртой особенностью мозга — огромным количеством (приблизительно 50% сухой массы) жироподобных веществ липидов, из которых состоят клеточные мембраны, в частности миелиновые оболочки, обеспечивающие специфическую функцию нервной системы. Мембраны в нейронах, как и в других клетках, двухслойные, гидрофильные головки молекул обращены наружу, гидрофобные хвосты внутрь (жирных кислот в липидах больше, и они разнообразнее, чем в других тканях). Из-за этих хвостиков липофильные вещества лучше проникают в ЦНС.

1.3. Нейрохимические процессы синаптической передачи

Обычно объяснение нейрохимических процессов синаптической передачи начинают с выброса медиатора в синаптическую щель. Однако медиатор еще нужно синтезировать; затормозив его синтез, мы в перспективе тормозим и синаптическую передачу, — передавать возбуждение или торможение через какое-то время будет нечем. Следовательно, на самом деле первый этап синаптической передачи — это *синтез медиатора*.

Если медиатор синтезируется в теле нейрона, то его нужно *доставить в синапс и поместить в синаптические пузырьки, везикулы*, если же медиатор синтезируется в самом синапсе, то мы минуем этот этап.

В теле нейрона может синтезироваться предшественник медиатора, а затем транспортироваться в синапс, «достраиваться» до медиатора и помещаться в везикулы.

Медиатор выделяется в щель постоянно, что видно в виде миниатюрных потенциалов, но основная его масса выбрасывается, когда приходит потенциал действия. Это самый основной этап синаптической передачи — *приход потенциала действия и выброс в связи с этим медиатора в синаптическую щель*.

Оказавшись в синаптической щели, нейротрансмиттер какое-то время находится в ней, *медиатор диффундирует до постсинаптической мембраны*.

Достигнув её, *трансммиттер взаимодействует с постсинаптическим рецептором*, что ведёт к открыванию ионных каналов в постсинаптической мембране и возникновению постсинаптического потенциала (ВПСП или ТПСР, деполяризации или гиперполяризации). Рецепторы — это активные группировки макромолекул субстратов, с которыми взаимодействует вещество (см. выше). Рецепторы могут быть и внутриклеточные, например, ядерные. Но у нас сейчас речь идёт о постсинаптических рецепторах. Они могут быть ионотропными (быстрыми) и метаботропными (медленными).

Как уже говорилось *ионотропные рецепторы* открывают ионные каналы сразу после взаимодействия с медиатором, а *метаботропные рецепторы* на то и «медленные», что открывают ионные каналы не сразу: сначала взаимодействие медиатора с метаботропными рецепторами ведёт к цепи последовательных химических преобразований внутри нервной клетки. Действуют и образуются внутриклеточные нейротрансмиттеры — вторичные посредники (медиатор — первичный посредник). Последний из них и открывает ионный канал.

Затем происходит *терминация* (окончание) *синаптического цикла*. При этом *большой объём выделенного медиатора выходит за пределы синаптической щели, действует на пресинаптические рецепторы и прекращает дальнейшее выделение медиатора до прихода следующего импульса*.

Терминация может быть *обратимой*, когда медиатор не разрушается, и *необратимой*, когда требуется его разрушать (и заново синтезировать для следующей синаптической передачи).

Процесс терминации выполняет и вторую задачу — очистку синаптической щели от медиатора и устранение, таким образом, постсинаптического потенциала. Медиатор может быть разрушен в синаптической щели (при необратимой терминации) или поглощён путём *обратного захвата* пресинаптическим окончанием с помощью специальных белков-насосов. Тогда медиатор будет разрушен в пресинаптическом окончании (при необратимой терминации), либо используется повторно (при обратимой терминации), что более экономно. Но нейротрансмиттер может всасываться и в окружающие синапс глиальные клетки и разрушаться в них (при необратимой терминации).

У одного и того же медиатора могут быть химически разные рецепторы, и взаимодействие с ними вызывает разные эффекты. Электрофизиологически они могут быть противоположны: в одном случае эффектом будет деполяризация, т. е. ВПСП, возбуждение, в другом гиперполяризация, т. е. ТПСР, торможение. Следовательно, важен не только сам медиатор, но и место его воздействия — рецептор.

Тип рецептора определяется по веществу, связывающемуся с этим рецептором, и по эффекту, вызываемому связавшимся веществом. Если вещество вызывает эффект, аналогичный медиатору, т. е. сходный с физиологическим, то оно называется *агонистом*. Если этот агонистический эффект проявился при непосредственном химическом связывании с рецептором медиатора, то это вещество называется *миметиком*. У одного рецептора может быть несколько миметиков, и они могут вызывать различающиеся эффекты. Различия связаны с местом приложения вещества, вызывающего эффект, с местом нахождения рецептора.

Если вещество вызывает эффект, противоположный медиатору, если оно уменьшает или устраняет действие агониста, то оно называется *антагонистом* или *литиком*, а если антагонистическое действие проявилось при связывании с теми же рецепторами, с которыми связываются агонисты, то это уже будет проявление *конкурентного антагониста* или *блокатора*. Блокатор занимает, блокирует место на связывающем локусе рецептора, и агонисту некуда сесть на рецепторе, место занято и проявление специфического эффекта становится невозможным. Антагонист может связаться и с другим участком рецептора, не мешая медиатору связываться с рецептором, но подавляя специфический эффект информона непрямыми, окольными путями. В зависимости от аффинности блокатор может вытеснять информон из рецептора и прекращать эффект, если действие блокатора начинается позже воздействия агониста. Если же в этой ситуации блокатор попадает в организм до миметика, то он, антагонист, предотвращает физиологический эффект информона.

Имеются природные агонисты и антагонисты — плоды эволюции, в ходе которой у одних организмов возникли вещества, защищающие их от других организмов или служащие им оружием (яды змей и пауков). Люди используют эти природные соединения на практике, в частности, в качестве лекарств. Кроме того, на основе знаний о работе рецепторных механизмов химиками синтезированы искусственные вещества и специалистами созданы новые препараты.

Таким образом, эффект информона, действующего на рецептор, зависит не только от него самого, от его химической структуры, но и от места его приложения, от рецептора, на который он действует, от местонахождения этого рецептора. Кроме того, как мы увидим дальше, эффект зависит и от функционального состояния «мишени», на которую действует информон.

Одна и та же нервная клетка может содержать разные нейротрансмиттеры. Такие синаптические посредники, характеризующиеся

совместной локализацией, называются *сопутствующими, сосуществующими*, медиаторами (*комедиаторами, котрансммиттерами*). Синаптические пузырьки, в которых они депонируются, могут быть разными, но нейрон один. Высвобождаются в синаптическую щель такие сопутствующие медиаторы часто не совместно при одиночном потенциале действия, а в результате разряда пресинаптических импульсов. Нервную клетку, её «ергичность» называют по основному медиатору: холинергический, адренергический, ГАМКергический нейрон.

Помимо медиаторов, существуют *модуляторы* — вещества, не обладающие самостоятельным физиологическим действием, но модифицирующие эффект нейромедиаторов. Действие модуляторов продолжительнее. Они могут выделяться не только из синапсов и даже не только из нейронов. Понятие нейромодулятора гораздо шире по сравнению с нейромедиатором. Нейромодулятором может быть гормон. Важно чтобы модулятор в конце концов изменял эффект медиатора, регулировал его. Нейромодуляция ещё больше увеличивает синаптическую, а, следовательно, и нейрональную пластичность.

Таким образом, регулировать синаптическую передачу (и связанные с ней функции) можно, воздействуя на любую стадию синаптической передачи (рис. 1.6.):

1) воздействие на синтез медиатора проявляется не сразу, а через какое-то время, особенно если требуется транспортировка медиатора в синаптическое окончание после синтеза этого нейротрансмиттера в теле нейрона;

2) воздействие на транспорт готового медиатора, и особенно на транспорт предшественника этого нейротрансмиттера, после которого требуется ещё какое-то время для окончательной «доделки» нейропередатчика, также проявится не сразу;

3) влияние на возникновение потенциала действия в нервном окончании (в том числе и изменение проводимости аксона);

4) влияние на выброс медиатора в синаптическую щель;

5) влияние на пребывание медиатора в синаптической щели;

6) влияние на взаимодействие медиатора с постсинаптическим рецептором (воздействие агонистами и антагонистами, миметиками и блокаторами может быть разнонаправленным и различаться по длительности), может избирательно активироваться или тормозиться часть медиаторной системы, соответствующей определённой миметику или блокатору;

7) влияние на вторичные посредники (конечный эффект также может быть разнонаправленным в зависимости от характера воздействия — стимуляции и ускорения или ингибирования и торможения взаимодействия вторичных посредников);

8) влияние на системы, регулирующие выброс медиатора из пресинаптического окончания, например, на пресинаптические рецепторы (можно ускорить прекращение этого выброса с помощью соответствующего миметика и подавить, хотя бы частично, эффект нейротрансмиттера, или замедлить прекращение выброса медиатора, заблокировав пресинаптический рецептор и продлив и усилив конечный эффект нейропередатчика);

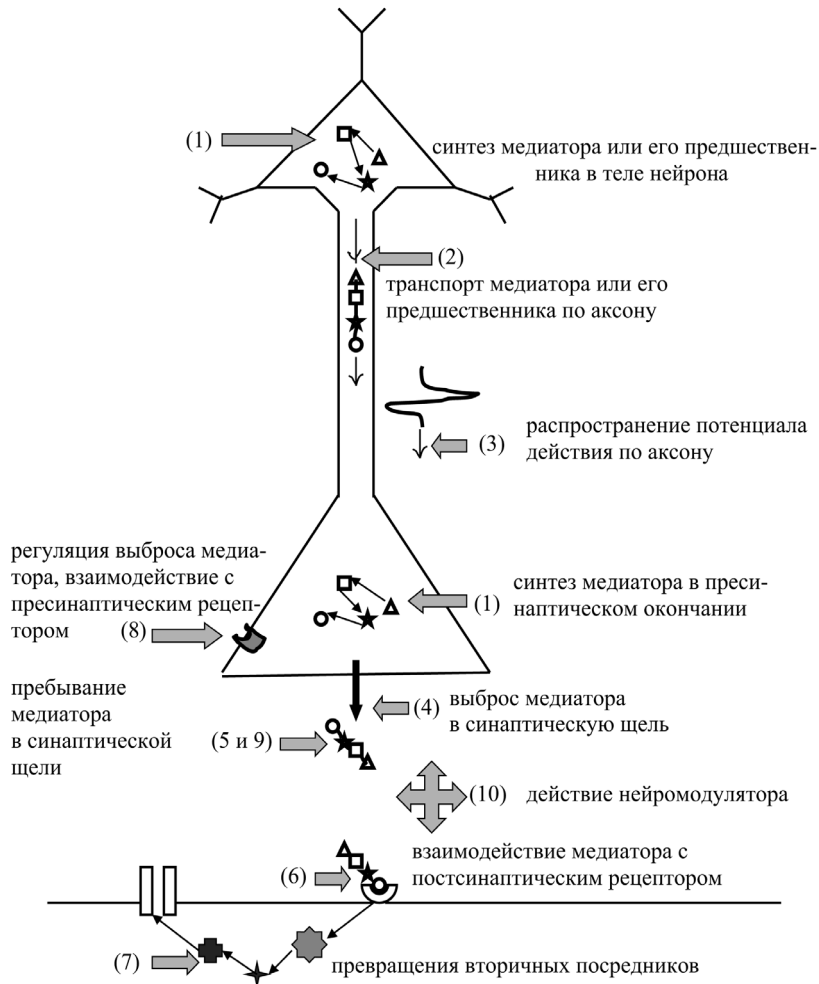


Рис. 1.6. Схема этапов синаптической передачи сигнала и удобных моментов воздействия лекарственного препарата на этих этапах

9) влияние на процессы терминации рецепторного цикла (ускорение или замедление разрушения, обратного захвата, повторной «упаковки» в везикулы и т. п.); это, как и влияние на пребывание медиатора в синаптической щели, также продлевает или сокращает процесс синаптической передачи и, следовательно, вызываемый ею эффект;

10) влияние на нейромодуляторы (окончательный эффект очень разнообразен и зависит от состояния синапса в момент воздействия).

1.3.1. Характеристика основных медиаторов: ацетилхолин

Ацетилхолин — первый медиатор, действие которого как химического передатчика сигнала нервной клетки было подтверждено экспериментально. Рецепторы, на которые он действует, *холинергические*.

Первые результаты о медиаторной роли ацетилхолина были получены в начале XX в. при исследовании периферической нервной системы и нервно-мышечного соединения, а затем — на нервной системе беспозвоночных.

О крупных размерах нервных клеток моллюсков известно, наверное, всем, кто изучал физиологию. Классические работы по электрофизиологии клетки проведены на гигантском аксоне кальмара. Нервно-мышечные рецепторы благодаря большим размерам также очень удобны для экспериментальных исследований. Один синапс управляет целым мышечным волокном, и даже одиночный потенциал действия мотонейрона приводит к выбросу значительного количества медиатора. Этого ацетилхолина достаточно для постсинаптической деполяризации мышечного волокна, необходимой для возникновения потенциала действия мышечной клетки и её сокращения. Позднее, уже в середине XX в. при использовании методики внутриклеточной регистрации активности нейронов были получены аргументы в пользу определения ацетилхолина как медиатора не только периферической нервной системы, но и головного мозга. Видимо поэтому ацетилхолин — наиболее исследованный и один из наиболее популярных нейротрансмиттеров среди экспериментаторов — физиологов и фармакологов, занимающихся общими механизмами синаптической передачи.

Было показано, что ацетилхолин может вызывать различные эффекты на разных постсинаптических клетках: как возбуждение (ВПСП), так и торможение (ТПСП). Всё зависит, как отмечалось

выше, от типа постсинаптического рецептора, на который действует медиатор.

Ацетилхолин очень быстро разрушается (гидролизуется) ферментом *ацетилхолинэстеразой*. Продукты распада (например, холин) в результате обратного захвата пресинаптическим окончанием вновь используются для биосинтеза ацетилхолина в качестве веществ-предшественников.

Некоторые инсектициды (хлорофос, тиофос и др.) действуют как необратимые блокаторы холинергических рецепторов. У людей эти яды против насекомых вызывают сужение зрачков, потливость, снижение артериального давления, подёргивание мышц. Такие же нарушения отмечаются и при отравлении грибами. Ещё более сильные холиноблокаторы — нервно-паралитические газы (например, зарин). Они легко проникают через все барьеры и вызывают судороги, потерю сознания, паралич и смерть от остановки дыхания. Для ослабления всех этих эффектов можно использовать антагонист холинорецепторов атропин.

У ацетилхолина есть три типа рецепторов. *Мускариновые*, или *м-холинорецепторы*, реагируют на мускарин — алкалоид ряда ядовитых грибов, например, мухоморов. Психические расстройства при отравлениях этими грибами связаны с действием мускарина на «свои» холинергические рецепторы. М-холинорецепторы также гетерогенны и разделяются на m_1 -, m_2 - и m_3 -холинорецепторы. Все эти подтипы метаботропные. Раздражение м-холинорецепторов обеспечивает возбуждение парасимпатической нервной системы, приводящее к брадикардии (урежению частоты сердечных сокращений, ЧСС), вазодилатации (расширению кровеносных сосудов), снижению давления, сужению зрачков, повышению тонуса бронхов, усилению перистальтики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и секреции желёз (в том числе слюнных); возможны проявления агрессии.

Полагают, что с активностью мускариновых рецепторов связаны когнитивные функции мозга (т. е. интеллектуальные процессы, от англ. *cognitive* — познавательный). Поэтому при исследовании интеллектуальных процессов нередко изучают м-холинергическую систему мозга. Предполагается, что её угнетение ведёт к когнитивным расстройствам и, напротив, активация стимулирует высшие интегративные процессы в ЦНС.

В экспериментах на животных очень распространена модель скополаминовой амнезии, при которой м-холинорецепторы «выключают» блокатором скополамином. Этот антагонист холинергической системы вызывает амнестические расстройства: ухудшает

процессы запоминания, выработки навыков и их воспроизведения. Предполагается, что средство, препятствующее воздействию скополамина на м-холинорецептор, может помочь при амнезии. Разрушение в старости м-холинергических нейронов ведёт к мнестическим (т. е. связанным с памятью, от гр. *mnēmē* — память) и другим интеллектуальным расстройствам, например, в виде болезни Альцгеймера. По современным представлениям, в основе этого заболевания лежит самопроизвольная гибель (самоуничтожение, *анонтоз*, от гр *apo* — без + *ptōsis* — падение) м-холинергических нейронов коры, начинающийся в пожилом возрасте и ускоряющийся к старости, т. е. заболевание обусловлено избирательной гибелью именно этих холинергических клеток, что и приводит к слабоумию и психозу.

Исследования возможностей предотвращения умственных дефицитов в результате различных причин, отдаления старческих дезинтеграций направлены в первую очередь на поиск м-холинергических препаратов.

Второй тип ацетилхолиновых рецепторов — *никотиновые*, или *н-холинорецепторы*. Это ионотропные рецепторы. Помимо ацетилхолина, они реагируют на всем известный никотин. Применение табака в быту связано с действием именно этого миметика на «свои» н-холинорецепторы. Как и м-холинорецепторы, они имеют различную локализацию, располагаясь в вегетативной, периферической и центральной нервной системе. Воздействие на н-холинорецепторы активирует симпатическую нервную систему: возбуждается дыхательный центр и дыхание становится глубже и чаще: отмечается возбуждение сосудодвигательного центра, повышается давление; возбуждается ЦНС, что субъективно ощущается как микроэйфория; возможно развитие зависимости. Подробнее о наркотических свойствах никотина см. 4.2.2. В разных дозах никотин может оказывать различное действие. Его эффекты могут быть двухфазными во времени — один сменять другой. Никотин хорошо всасывается со слизистых оболочек и кожных покровов (поэтому табак не только курят, но и нюхают, жуют). В период лактации никотин частично выделяется молочными железами, т. е. курящая кормящая мать приучает к никотину и младенца. Возможно отравление никотином: сверхдозы более 50 мг резко учащают сердцебиение и даже могут вызвать судороги, остановку дыхания.

В конце 1980-х — 1990-х годах появились данные об участии н-холинергической системы в реализации когнитивных функций наравне с м-холинергической системой. В опытах на животных показано, что угнетение н-холинергической системы коррелирует с

ухудшением выработки условных рефлексов и работы мозга в целом, а активация этой системы приводит к интенсификации этих процессов.

Наконец есть *н,м-холинорецепторы*. Это, например, все нервно-мышечные рецепторы. На них могут воздействовать как сам ацетилхолин, так и оба миметика его м- и н-рецепторов — мускарин и никотин.

На холинергическую медиаторную систему оказывают воздействие яды змей. Например, α -нейротоксин кобры необратимо связывается с н-холинорецептором и блокирует его, а β -нейротоксин тормозит выделение медиатора.

1.3.2. Характеристика основных медиаторов: норадреналин

Нарадреналин — второй по популярности медиатор после ацетилхолина. Это первый из открытых *катехоламинов*, которые в свою очередь входят в группу *моноаминов*:

моноамины = катехоламины + серотонин + гистамин.

Норадреналин синтезируется из другого катехоламина — *дофамин* и затем в процессе метаболизма превращается в *адреналин*, т. е. норадреналин является предшественником адреналина:

синтез катехоламинов: дофамин → норадреналин → адреналин

Катехоламины образуются из незаменимой аминокислоты тирозина, поступающей в организм только с пищей. Тирозин, в свою очередь, превращается в предшественник дофамина L-диоксифенилаланин (L-ДОФА), а уже тот — в дофамин.

В нервной системе беспозвоночных норадреналин отсутствует или имеется в очень малых количествах. У млекопитающих адренергические нейроны берут начало в симпатических ганглиях вегетативной нервной системы мозга, в мосте, продолговатом мозге. Проекция этих нейронов достигает всех отделов ЦНС — коры, лимбической системы, таламуса, гипоталамуса, спинного мозга. Нисходящие норадренергические пути регулируют работу мышц-разгибателей, тонус сосудов, симпатическую активность.

Действие адреналина как медиатора маловероятно. Адреналин — хорошо известный гормон, выделяющийся мозговым слоем надпочечников (см. 1.4.2.). Тем не менее в головном мозге млекопитающих имеются нейроны, содержащие фермент (фенилэтанол-амин-N-метилтрансфераза), метилирующий норадреналин и превращающий его в адреналин.

Медиатор норадреналин и гормон адреналин действуют на одни и те же адренорецепторы. Выделяют два типа этих рецепторов: α - и β -адренорецепторы. В свою очередь каждый из этих типов делится на подтипы: α_1 -, α_2 - и β_1 -, β_2 -рецепторы.

α_1 -адренорецепторы локализованы на постсинаптической мембране нейронов и иннервируемых органов. α_2 -адренорецепторы расположены на пресинаптической клетке и регулируют выброс норадреналина в процессе его синаптической передачи аутокринным способом. Они же активируют фермент тирозингидроксилазу, ускоряя синтез пресинаптического норадреналина. Кроме того, α_2 -адренорецепторы расположены на мембранах клеток иннервируемых органов, т.е. также постсинаптически. В этом случае нередко α_2 -рецепторы имеются и на мембранах неиннервируемых эффекторных клеток, раздражаемых не нейромедиатором норадреналином из нервного окончания, а гормоном адреналином крови (например, рецепторы стенок сосудов).

β_1 -адренорецепторы — постсинаптические, реагируют на норадреналин, локализованы преимущественно в сердце, но обнаружены также и в других органах, например, в бронхах. β_2 -адренорецепторы имеются во внутренних органах — бронхах, сосудах, матке. Они реагируют на адреналин, т.е. это — внесинаптические рецепторы. Имеется также какое-то количество пресинаптических β_2 -адренорецепторов. Как и α_2 -адренорецепторы, они регулируют выброс норадреналина аутокринным способом, но в отличие от α_2 -адренорецепторов не подавляют своей активностью выброс медиатора, стимулируют его, т.е. осуществляют не отрицательную, а положительную обратную связь.

Недавно в жировой ткани, гладких мышцах кишечника, желчного пузыря, а также в сердце был открыт ещё один подтип адренорецепторов — β_3 -адренорецепторы, более чувствительные к норадреналину, чем к адреналину.

Адренорецептор является метаботропным, действуя через вторичных посредников. Помимо синтеза, выброса из пресинаптического окончания, прекращения или стимуляции дальнейшего выделения медиатора эффект норадреналина регулируется его обратным захватом.

Уровень норадреналина в пресинаптическом окончании регулируется специальным ферментом моноаминоксидазой (МАО), разрушающей этот медиатор в результате окислительного дезаминирования.

Норадреналин, выделившийся из синаптических окончаний, метаболизируется другим ферментом, содержащимся в цитоплазме постсинаптических клеток, — катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ). Под влиянием КОМТ происходит О-метилирование катехоламинов, в частности норадреналина. Соответственно ингиби-

торы МАО и КОМТ усиливают и удлиняют эффекты норадреналина и адреналина.

Норадреналин — преимущественно тормозный медиатор. Обычно его постсинаптическим эффектом является гиперполяризация, ТПСП. Но в целом, следствием активации адренорецепторов может быть повышение проводимости как калиевых, так и натриевых ионных каналов; тормозные и возбуждающие эффекты медиатора зависят от места расположения рецептора.

Возбуждение α -адренорецепторов вегетативной нервной системы ведёт к сужению сосудов. Поскольку это преимущественно сосуды кожи и слизистых, то отмечается побледнение, которое сопровождается соответствующие эмоциональные реакции и переживания.

Активация β_1 -адренорецепторов связана со стимуляцией работы сердца: усилением и учащением сердечных сокращений, повышением автоматизма работы сердечной мышцы.

Активация β_2 -адренорецепторов ведёт к расширению кровеносных сосудов скелетных мышц, сердца, мозга, расслаблению мышц бронхов.

Из вышесказанного следует, что все «адренергические» реакции направлены на преодоление критических, стрессовых ситуаций, требующих интенсивной, но экономной работы органов, усиленно-го питания скелетных мышц, сердца и мозга, но экономии тепла.

В ЦНС норадреналин участвует в реализации многих функций:

1) создаёт достаточно высокий уровень бодрствования (прежде всего за счёт торможения центров сна); повышение содержания этого медиатора в подкорковых структурах, прежде всего в среднем мозге, коррелирует с поведенческой активацией;

2) участвует в регуляции сенсорных потоков, в частности в обезболивающем действии сильного стресса;

3) регулирует двигательную активность: повышает её, выключая тормозные вставочные нейроны в моторных центрах различных отделов мозга;

4) участвует в регуляции поведения, связанного с обороной: определяет знак его мотивационно-эмоционального компонента, — повышает уровень страха или, наоборот, снижает выраженность тревожности, но повышает уровень агрессивности (в зависимости от типа нервной системы, характера). Норадреналин сопряжён с такими стрессовыми эмоциями, как азарт, удовольствие от риска. В зависимости от индивидуальных особенностей они могут играть очень важную роль в тех или иных ситуациях. При таких же обстоятельствах выделяется в повышенных количествах гормон надпочечников адреналин, усиливающий биоэнергетические процессы в

мышцах и печени. То же происходит и при эмоциональном стрессе, например, у кошки при виде лающей собаки, у студентов во время экзамена, у спортсменов перед стартом;

5) участвует в фиксировании информации в ЦНС при обучении. Активность корковых адренергических проекций регулируется центрами положительного и отрицательного подкрепления. В свою очередь, воздействие норадреналина надолго изменяет свойства синапсов нервных клеток коры и мозжечка.

Как следует из вышеизложенного, деятельность норадреналина связана с регуляцией активности ЦНС в стрессовых ситуациях. Гиперактивностью этой медиаторной системы в отсутствие стресса должна приводить к психотической активности, адренергическая недостаточность — к депрессии и апатии.

1.3.3. Характеристика основных медиаторов: дофамин

Дофамин — химический предшественник норадреналина (см. 1.3.2.). Он активирует α - и β -адренорецепторы, но в живом организме имеет свою рецепторную дофаминергическую систему. Дофаминовые рецепторы гетерогенны. Это подтверждено не только биохимическими исследованиями, но и фармакологически, поведенческими опытами. Различные дофаминсодержащие препараты по-разному влияют на регуляцию движений. Так, вращение крыс в ту или иную сторону опосредуется двумя разными классами дофаминовых рецепторов. Все дофаминовые рецепторы метаботропные.

Выделяют пять типов дофаминовых рецепторов: D_1 , D_2 , D_3 , D_4 и D_5 . Лучше изучены D_1 и D_2 -рецепторы. Они чаще встречаются в ткани мозга, больше их количество. D_1 -рецепторы расположены преимущественно в полосатом теле, в бледном шаре, миндалинах, новой коре, гиппокампе, а D_2 -рецепторы локализованы преимущественно в чёрной субстанции и лимбической системах. При этом D_1 -рецепторов в три раза больше, чем всех остальных дофаминовых рецепторов вместе взятых, и они в 10 раз чувствительнее к своему медиатору, чем D_2 -рецепторы. Несмотря на такое количественное неравновесие, действие большинства лекарственных препаратов (нейролептиков, см. 3.3.9.), оказывающих эффект, влияя на дофаминовые рецепторы, осуществляется через D_2 -, а не через D_1 -рецепторы. Однако не все лекарства-агонисты дофамина избирательны по отношению к этим двум подтипам рецепторов: эти вещества могут проявлять лечебное действие через какой-то один тип рецепторов (например, D_2), но связываются с дофаминовыми рецепторами всех типов.

Помимо центральных отделов головного мозга (в основном в среднем и промежуточном мозге), дофамин встречается в обонятельной луковице, в амакриновых клетках сетчатки.

Дофамин синтезируется из L-диоксифенилаланина (L-ДОФА) путём декарбоксилирования с помощью фермента ДОФА-декарбоксилазы, а разрушается в результате дезаминирования одной из моноаминоксидаз (МАО-В). Этот фермент избирательно разрушает дофамин, не действуя на другие катехоламины, норадреналин и серотонин.

После прихода потенциала действия в синаптическую щель выбрасывается дофамин, только что синтезированный в пресинаптическом окончании или выделившийся из везикулы в цитоплазматическом окончании. Тот дофамин, который содержится в синаптическом пузырьке, в щель не выделяется; везикула — место хранения этого медиатора в синапсе.

Как и норадреналин, дофамин участвует в регуляции моторной активности. Но роль дофамина иная. Он не только и не столько поддерживает уровень общей активности организма, сколько обеспечивает точность движений, устраняя ненужное, произвольное, лишнее. Существует заболевание — болезнь Паркинсона (см. 3.3.9, рис. 3.4.), при котором начинают гибнуть дофаминовые нейроны чёрной субстанции среднего мозга. Причина их гибели — включение собственного «гена смерти», т. е. апоптоз, а также нарушения функций нейроглии, токсические воздействия. Риск развития болезни увеличивается с возрастом, при различных экстремальных воздействиях на ЦНС — механических травмах, отравлениях, клинической смерти. Дофаминергические нейроны в норме должны тормозить холинергические мотонейроны, устраняя ненужную активность. В отсутствие такого регулирующего торможения появляются затруднения в запуске движений (*моторная акинезия*), наблюдается патологически усиленный мышечный тонус (*мышечная ригидность*), дрожание (*тремор*) пальцев, конечностей, головы. Паркинсонизм прогрессирует в течение 10—20 и более лет.

Дофаминергическая система регулирует общую интенсивность ритмических движений, связанных с перемещениями в пространстве. Дофаминергические нейроны отдают команду о начале таких перемещений, о переходе с шага на бег, о его ускорении и замедлении.

По-видимому, дофаминергическая система — одна из основных или даже главная в нейрофизиологическом и нейрохимическом обеспечении положительных эмоций. Предполагают, что именно дофамин формирует подобные эмоциональные состояния. Его даже называют «молекулой удовольствия». Корреляция между появлением или увеличением количества этого катехоламина в эмоциогенных

структурах мозга (например, в лимбической системе) и положительными эмоциями и его исчезновением или уменьшением количества в этих отделах ЦНС и отрицательными эмоциями наблюдается при самых разнообразных формах поведения человека и животных.

В экспериментах на животных количество дофамина в эмоциональных структурах мозга увеличивается при удовлетворении естественных потребностей и инстинктов, при выработке и реализации навыков, выполнение которых должно приводить к положительным эмоциям (даже при оборонительном поведении, прекращающем или предотвращающем наказание). Блокада рецепторов этого медиатора приводила к прекращению самостимуляции или животные переставали реализовывать навык, несмотря на то, что по-прежнему могли прекрасно двигаться: подкрепление утратило своё подкрепляющее значение, будь то электрораздражение зон удовольствия в мозге или пища и вода для голодного и жаждущего животного. Максимальная концентрация нейротрансмиттера в мозге наблюдалась в момент получения подкрепления.

При выработке навыка выброс этого катехоламина постепенно смещался с момента действия подкрепления на момент условного сигнала, разрешающего поведение и запускающего ожидание.

Эмоционально положительный эффект многих веществ, которыми часто злоупотребляют как наркотиками, вероятно, опосредован дофамином в различных структурах мозга.

По-видимому, через него действуют опиаты.

Кокаин (см. 3.2.3.) и амфетамин (см. 3.3.12.) тормозят обратное всасывание медиатора, накапливая его у пресинаптической мембраны и воздействуя таким образом на структуры мозга, обеспечивающие положительные эмоции. Амфетамин, кроме того, стимулирует выброс дофамина из депо, т. е. выделение уже синтезированного медиатора, хранящегося в клетках.

Активным началом марихуаны является тетрагидроканнабинол, действующий на дофаминергические нейроны.

Все эти наркотики не только изменяют функциональное, эмоциональное состояние человека, но и влияют на его высшие психические функции, вызывая психозоподобные состояния. Спутник Христофора Колумба Родриго де Херес — первый европеец, закуривший марихуану, — по возвращении в Испанию был заключён в тюрьму, так как решили, что в него вселился дьявол.

Шизоидные изменения поведения может вызвать аналог дофамина растительного происхождения мецкалин, а также предшественник медиатора диоксифенилаланин, усиливающий синтез дофамина. Прекращение приёма всех этих веществ сопровождается

снижением уровня катехоламина в мозге, что может стать причиной негативных эмоций во время синдрома отмены (см. 2.4.4. и 4.1.).

Возможно, дофамин связан и с механизмами, обеспечивающими поддержание определённого уровня бодрствования, активности мозга. В таком случае эта катехоламинергическая система должна участвовать в поддержании определённого тонуса центров, связанных с сенсорным восприятием, памятью.

Полагают, что моторные и эмоциональные задачи дофамина сопряжены, причём моторная задача первична. Положительные эмоции и радость, возникающие от танца, удачно выполненного спортивного упражнения, чувства гибкости и физической лёгкости связаны, по-видимому, с активацией дофаминергических рецепторов.

Таким образом, дофамин входит в состав систем мозга, возбуждение которых ощущается нами как эмоция от удовлетворения той или иной потребности или от результата какой-либо деятельности. Это так называемая система внутреннего подкрепления (см. также 3.2.4.). Нейроны, обеспечивающие мотивационно-эмоциональные процессы, активны постоянно. Они генерируют потенциалы действия спонтанно, и дофамин всё время синтезируется в мозге. Прекращение этого процесса и снижение уровня дофамина в ЦНС ведёт к депрессии.

Эндогенный пептид холецистокинин, вызывающий беспокойство, страх, паническое поведение у людей и животных (и, возможно, являющийся их основой) действует на специальные рецепторы в дофаминергической системе. Вполне вероятно, что этот механизм лежит в основе интеллектуальных изменений при шизофрении и алкоголизме, психических расстройствах, сопровождающихся страхами, фобиями, конфликтным поведением.

Отдельно следует отметить предполагаемую роль дофамина в развитии шизофрении. У шизофреников в четыре-пять раз по сравнению с нормой увеличена плотность D_4 -рецепторов. Многие препараты для лечения данного заболевания обладают наибольшим сродством именно к этому подтипу рецепторов. У шизофреников повышен уровень дофамина в левом полушарии. Препараты, вызывающие повышение в мозге уровня дофамина, в качестве побочных эффектов могут вызывать психозоподобные состояния, например, галлюцинации.

1.3.4. Характеристика основных медиаторов: серотонин

Помимо катехоламинов дофамина, норадреналина и адреналина к моноаминам относят также серотонин и гистамин (см. 1.3.5.).

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5=НТ) изначально в результате ряда химических превращений образуется из незаменимой аминокислоты триптофана. Триптофан содержится преимущественно в молочных продуктах. Самого серотонина много в сыре и бананах. При терминации синаптической передачи медиатор, выделенный в синаптическую щель, возвращается в пресинаптическое окончание или разрушается с помощью моноаминоксидазы (МАО).

Помимо медиаторной функции, на периферии серотонин выполняет функцию гормона. Он повышает тонус гладкой мускулатуры, суживает сосуды, что сопровождается повышением проницаемости капилляров и развитием отёков или спазмом артерий мягкой мозговой оболочки и развитием мигрени; усиливает моторику желудочно-кишечного тракта, матки, бронхов. Много серотонина в кровяных клетках тромбоцитах, обеспечивающих свёртывание крови: при травме серотонин участвует в обеспечении сужения сосуда, ускоряет слипание тромбоцитов и образование пробки — тромба.

Как медиатор в ЦНС серотонин синтезируется в нейронах, тела которых расположены в основном вдоль средней линии продолговатого, среднего мозга и моста. Большинство аксонов этих нейронов связаны практически со всеми вышележащими структурами мозга. Небольшая часть серотонинергических связей заканчивается в спинном мозге.

Рецепторы серотонина метаботропные, сходны с рецепторами норадреналина и дофамина. Известно до 14 подтипов серотониновых рецепторов. В мозге представлены главным образом первые два подтипа, особенно 5=НТ₂. Это рецепторы постсинаптические. Их больше всего в коре, гипоталамусе, миндалине. 5=НТ₁-рецепторы преимущественно пресинаптические. Они блокируют выброс медиатора в щель и снижают его синтез.

Серотонин входит в систему управления функциональным состоянием мозга. Он снижает уровень бодрствования и включает центры сна. Активация 5=НТ₂-рецепторов приводит к парадоксальному сну. Этот медиатор участвует в управлении сенсорными системами: серотонинергические нейроны предотвращают избыточное распространение афферентного возбуждения клетками, непосредственно проводящими зрительные, тактильные и другие сигналы. Подавление этого действия серотонина искажает восприятие, вызывает иллюзии и галлюцинации.

Серотонин — один из регуляторов мотивационно-эмоциональной сферы. Полагают, что он — составная часть механизмов «внутреннего наказания» (см. 1.3.3, 1.3.10. и 3.2.4.) и формирования отрицательных эмоций. Активность этой моноаминергической системы растёт при первых же неудачах, сопровождающихся отрицательны-

ми эмоциями. При многократных неудачах количество серотонина в мозге истощается. Это происходит параллельно со снижением уровня дофамина в ЦНС (см. 1.3.3.), связанного с положительными эмоциями. Такое истощение этих катехоламинов в мозге, по-видимому, отражается в депрессивных состояниях. Усиление серотонинергической системы в этом случае ведёт к парадоксальному на первый взгляд результату — антидепрессивному эффекту. Показано, что депрессии связаны с дефицитом 5-HT_2 -рецепторов.

Сертонин обладает седативным действием, понижает тревожность, уменьшает аппетит, снижает активности серотонинергической системы повышает агрессивность (у доминирующих особей в стае серотонина в мозге больше).

Сертонин каким-то образом связан с процессами обучения и памяти. С одной стороны, предполагают, что он воздействует на ассоциативные зоны коры, делая процессы мышления более организованными. Серотонинергические аксоны ядер шва поддерживают активность корковых нейронов в оптимальном состоянии, тормозя чрезмерную импульсацию нервных клеток. С другой стороны, во время консолидации памяти при обучении уровень серотонина в мозге обычно понижается, а его повышение коррелирует с амнестическими нарушениями. Например, содержание серотонина в мозге на несколько часов повышается после судорожного эпилептического припадка, за которым обычно следует ретроградная амнезия.

Как следует из вышесказанного, роль серотонина в функционировании нервной системы тормозная. Его задача — выключить что-то лишнее, слишком активное, или включить какое-либо торможение (как уже говорилось, он «включает» центры сна). Очевидно, что поломка, отключение «тормозов» должны приводить к изменениям работы всей ЦНС — изменениям мотиваций, восприятия, мышления, уровня бодрствования. Известным блокатором серотониновых рецепторов является LSD-25 (диэтиламид лизергиновой кислоты; см. 4.2.7.). Эффект этого наркотика схож с эффектами других галлюциногенов, прежде всего тех, которые так же действуют на серотонинергическую систему: изменяется восприятие (размеры, форма, местоположение объектов и собственного тела), появляются галлюцинации, неадекватные эмоции (от ужаса до эйфории) и т. п.

1.3.5. Характеристика основных медиаторов: гистамин

Гистамин относится к моноаминам (см. 1.3.2.). Он синтезируется из аминокислоты гистидина, содержащейся в пище.

Гистаминергические нейроны локализованы в заднем гипоталамусе. Кроме того, много гистамина имеется в лимфоцитах крови. Несмотря на малую распространённость тел гистаминергических нейронов, их аксоны связаны практически со всеми отделами мозга. Такая широта эфферентных связей объясняется, по-видимому, разнообразием функций, в реализации которых этот медиатор принимает участие.

Гистамин обладает антигипнотическим действием — сокращает парадоксальную фазу сна и облегчает пробуждение; стимулирует общую двигательную и половую активность; оказывает анальгетическое действие и устраняет аллергические реакции (например, быстро снимает зуд аллергического происхождения); усиливает жажду, но подавляет аппетит; участвует в регуляции артериального давления (повышает его), температуры тела (снижает её), энергетического метаболизма мозга (стимулирует гидролиз гликогена).

Предполагают, что гистамин выбрасывается тканью при её повреждении и действует на голые нервные окончания, по-видимому, выполняющие роль болевых рецепторов. В то же время известно, что гистамин сам может выделяться этими нервными окончаниями и распространяться через межклеточную жидкость.

Известно три типа гистаминовых рецепторов: H_1 , H_2 и H_3 . Первые два — метаболитные и постсинаптические. Их стимуляция необходима для реализации вышеописанных функций медиатора. Раздражение этих рецепторов наблюдается при аллергических и иммунных реакциях. Стимуляция периферических H_1 -рецепторов вызывает кроме того множество дополнительных эффектов, например, спазм бронхов. При раздражении H_2 -рецепторов выделяется желудочный сок. H_3 -рецепторы — пресинаптические. Они регулируют выделение гистамина пресинаптическим окончанием, подавляя выброс медиатора.

1.3.6. Характеристика основных медиаторов: ГАМК

ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) — аминокислота, которая синтезируется только в самом организме. В пищевых продуктах её нет. Это вещество — активный метаболит, и только часть его выполняет роль медиатора. В этом случае ГАМК синтезируется из другой аминокислоты — глутаминовой, также являющейся нейротрансмиттером в соответствующих нейронах. Являясь аминокислотой, ГАМК плохо проходит через гематоэнцефалический барьер (только 10%), поэтому основная её часть должна синтезироваться на месте, непосредственно в мозге.

Выделившаяся из пресинаптического окончания ГАМК не разрушается, а захватывается обратно с помощью белков-насосов, находящихся на пресинаптической мембране и химически сходных с ГАМК_A-рецепторами. Дальнейшая инактивация аминокислоты происходит путём её превращения в глутаминовую кислоту с помощью фермента ГАМК-трансферазы.

ГАМК — один из основных медиаторов ЦНС. Он выделяется в 50% нервных окончаний, а сами ГАМК-ергические нейроны распространены по всему мозгу. Это главным образом — мелкие клетки, но встречаются и крупные, например, клетки Пуркинье в коре мозжечка. Особенно много ГАМК-ергических нейронов в коре больших полушарий, в полосатом теле, в мозжечке и спинном мозге.

У этого медиатора выделено два типа рецепторов: ГАМК_A и ГАМК_B. ГАМК_A — ионотропные рецепторы, имеют сложную белковую структуру, расположены постсинаптически. При действии ГАМК на этот рецептор в постсинаптической мембране открываются ионные каналы Cl⁻ и эти анионы поступают внутрь постсинаптического окончания, увеличивая его мембранный потенциал, т. е. вызывают гиперполяризацию и торможение (ТПСП) постсинаптической клетки. ГАМК_B-рецепторы метаботропные, расположены преимущественно пресинаптически, регулируют терминацию синаптического выброса ГАМК, выявлены главным образом на периферии.

ГАМК — тормозный медиатор. Она *всегда* вызывает только гиперполяризацию постсинаптической мембраны (только ТПСП) и, в конце концов, торможение постсинаптического нейрона. Возможно из-за такой предопределённости результата этот медиатор участвует в регуляции практически всех функций организма. Подавление ГАМК-ергической активности ведёт к перевозбуждению клеток, которые они иннервируют, и к гиперактивации регулируемых функций. Так, блокада выхода ГАМК из нервных окончаний столбнячным токсином приводит к гиперактивации как мышц-сгибателей, так и мышц-разгибателей и фактическому параличу в состоянии мышечного гипертонуса. Яды бичукулин и пикротоксин вызывают судороги: бичукулин — блокатор места связывания ГАМК с рецептором, а пикротоксин — блокатор Cl⁻-каналов.

Есть эндогенные регуляторы ГАМК-ергических рецепторов. Это пептиды *эндогепины* и непептидные лиганды *β-карболины*.

Интересна история их открытия. В поисках инструмента воздействия на уникальный полифункциональный нейротрансмиттер — ГАМК, не проходящий через гематоэнцефалический барьер, в начале 1950-х годов фармакологи создали новый класс успокаивающих препаратов — бензодиазепины (см. 3.3.7.). Сначала считали, что эти

вещества связываются с какими-то своими собственными, ещё не открытыми «бензодиазепиновыми» рецепторами. Однако изучение механизма их действия показало, что «бензодиазепиновые» рецепторы — это рецепторы ГАМК. Более подробные исследования выявили участок на ГАМК_A-рецепторах, где происходит связывание. Стали говорить не просто о ГАМК-рецепторах, а о ГАМК-бензодиазепиновом рецепторном комплексе как о функциональной единице, где бензодиазепины усиливают гиперполяризующее действие ГАМК.

Рецептор ГАМК состоит из пяти субъединиц: к двум α -субъединицам присоединяется сама ГАМК, к двум β -субъединицам — бензодиазепины, а γ - или δ -субъединица контролирует Cl⁻канал. Присоединение бензодиазепинов к своим субъединицам увеличивает прочность связывания ГАМК со своим рецептором и повышает частоту открывания Cl⁻канала. Сами бензодиазепины Cl⁻канала не открывают. Таким образом, бензодиазепины потенцируют действие ГАМК.

Один из эндогенных лигандов этого рецепторного комплекса эндозепин — блокатор ГАМК_A-рецепторов. Он подавляет открывание Cl⁻каналов. Следовательно, эндозепины оказывают возбуждающее действие, бензодиазепины — тормозное.

У животных эндозепины вызывают беспокойство, страх, проконфликтное поведение. У людей при введении одного из производных -карболина (эндогенного опиоида непептидной природы) наблюдалось острое беспокойство и паническое состояние. Полагают, что эндозепины и β -карболины могут принимать участие в генерации таких психических расстройств, как навязчивые страхи, фобии, беспокойное и конфликтное поведение, нарушения на поздних стадиях алкоголизма, при некоторых проявлениях шизофрении. По-видимому, дисбаланс между тормозной ГАМК-ергической и возбуждающей глутаматергической (см. 1.3.8.) системами принимает участие в подавлении психической и моторной активности при депрессии

Возможно, ГАМК принимает участие и в развитии эпилепсии. Введение её непосредственно в мозг снижает судорожную готовность и подавляет припадок или уменьшает его выраженность. Соединения, стимулирующие синтез или обратный захват ГАМК и тормозящие её распад, обладают противосудорожным действием. Барбитураты оказывают противосудорожное действие, влияя на возбуждающие глутаматные рецепторы (см. 1.3.8.) и стимулируя тормозное действие ГАМК_A-рецепторов, на которых есть участок связывания барбитуратов.

Барбитураты, как и бензодиазепины, связываются с β -субъединицами ГАМК-рецептора, но усиливают эффект тормозного медиатора другим путём: они продлевают открытое состояние Cl⁻канала, стабилизируя его открытую конфигурацию. Это усиливает посту-

пление Cl^- в клетку. В очень высоких концентрациях (токсических) барбитураты сами открывают хлорный канал ГАМК-рецептора, приводя к чрезмерному торможению нейронов, на которые действует ГАМК, что может вызвать кому и смерть.

Судороги провоцирует авитаминоз витамина B_6 — химического предшественника фермента последней стадии синтеза ГАМК.

1.3.7. Характеристика основных медиаторов: глицин

Глицин — это пищевая аминокислота, выполняющая, как и ГАМК, роль тормозного медиатора. Известный тип глициновых рецепторов ионотропный, с Cl^- каналом. Стрихнин, вызывающий судороги до удушья, его специфический блокатор. Кроме того глицин, по-видимому, является модулятором глутаматных NMDA-рецепторов (см. 1.3.8.).

Глицин распространен в ЦНС значительно меньше ГАМК, и его физиологические функции значительно уже. Клетки Реншоу, секретирующие глицин, возбуждаются в спинном мозге коллатеральными мотонейронами, поворачивающимися назад и возвращающимися к этим клеткам Реншоу. Аксоны клеток Реншоу, в свою очередь, возвращаются до мотонейрона, выбрасывают из синаптического окончания глицин и тормозят этот мотонейрон. Так осуществляется «возвратное торможение».

Помимо спинного мозга, глицин можно найти в продолговатом и промежуточном мозге, а также в сетчатке.

1.3.8. Характеристика основных медиаторов: глутамат (L-глутаминовая кислота)

L-глутаминовая кислота (глутамат) — возбуждающий медиатор. Это заменимая пищевая аминокислота, но как другие аминокислоты она очень плохо проходит через гематоэнцефалический барьер, поэтому синтезируется непосредственно в ЦНС, в пресинаптических окончаниях. Глутамат, с одной стороны, — предшественник ГАМК, с другой — продукт её метаболизма, её инактивации (см.1.3.6.). Метаболизируется глутамат в окружающих глиальных клетках путём обратного захвата.

Глутамат, как и ГАМК, — один из наиболее распространённых медиаторов головного мозга. Нейроны этой медиаторной системы расположены в коре больших полушарий, гиппокампе, промежу-

точном и среднем мозге, мозжечке. Такие нервные клетки найдены в сетчатке и обонятельной луковице.

Глутаматные рецепторы выявлены в спинном мозге и практически во всех структурах головного мозга. Эти рецепторы разделяют на два подтипа: *NMDA*, реагирующие на N-метил-D-аспартат, и *неNMDA*, не реагирующие на него. Последние в свою очередь делятся на несколько своих подтипов: *AMPA*, реагирующие на α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовую кислоту, *каинатные* и *квисквалатные*, реагирующие соответственно на каиную и квискваловую кислоты.

NMDA-рецепторы ионотропные. Предполагают, что эндогенным лигандом *NMDA*-рецепторов является не только глутамат, но и *L-аспартат* (*L-аспарагиновая кислота*). Это аминокислота. Больше её в среднем мозге. Для активации *NMDA*-рецептора необходимо присутствие аминокислоты глицина. Глицин — сам медиатор и имеет свои собственные рецепторы, но на *NMDA* он имеет специфический участок связывания, однако не вызывает ответа. Глицин повышает частоту открывания ионного канала для Na^+ , K^+ и Ca^{2+} и усиливает постсинаптическую деполяризацию. Канал блокируется ионом Mg^{2+} . На «неработающем» синапсе магниевая пробка затыкает канал. При срабатывании (деполяризации) пробка выбивается и канал открывается.

Считают, что *NMDA*-рецепторы имеют отношение к высшим психическим функциям, к нейрональной пластичности, мнестическим и другим когнитивным процессам; к механизмам развития мозга в онтогенезе, патологические изменения в глутаматергической системе проявляется при таких нарушениях, как церебральная ишемия, болезнь Альцгеймера, психические изменения при эпилепсии. После открывания «магниевых пробок» их возврат в канал может занимать несколько часов. Всё это время нейрон будет активирован. Это явление лежит в основе долговременной потенциации, которую рассматривают как один из возможных видов кратковременной памяти.

Среди *неNMDA*-рецепторов выделено несколько (до десяти) подтипов, большинство из которых метаботропные. Так же, как *NMDA*-рецепторы, они участвуют в обеспечении и регуляции нейрональной пластичности, в частности в реализации синаптогенеза. Несмотря на однонаправленность действия, активация *NMDA*-рецепторов тормозит *неNMDA*-рецепторы, а блокада *NMDA* активирует *неNMDA*, т. е. взаимоотношения этих подтипов глутаматных рецепторов противоположны.

При эпилепсии увеличивается концентрация антител к белкам глутаматных рецепторов в крови. В норме нейроиммунных антител,

т. е. антител к молекулам мозга, в крови почти нет. Это связано с изоляцией иммунной системы от ЦНС гематоэнцефалическим барьером. В онтогенезе он созревает раньше иммунной системы, и когда формируется эта система и знакомится со «своими» клетками и их молекулами, барьер изолирует нервную систему от иммунной. В результате клетки своего мозга, оказываются для этой системы «чужими». Ясно, что при нарушении барьерных функций и увеличении проницаемости гематоэнцефалического барьера вероятность контакта иммунной системы с содержимым клеток в нервной системе возрастает. Есть ряд заболеваний нервной системы, в том числе и психических, где, по-видимому, важную роль также играет иммунная система — так называемый аутоиммунный фактор, когда система создаёт антитела против своих клеток и нарушает их функционирование или даже уничтожает их. С этим, вероятно, связано повышение содержания аутоиммунных антител. Судорожные припадки можно было вызывать в эксперименте при введении животным белков из их мозга. Однако является ли это одной из причин эпилепсии или следствием заболевания из-за расстройства барьерных функций, пока сказать трудно.

В мозге есть участки, где проницаемость гематоэнцефалического барьера выше. Через них в редких случаях глутамат всё же способен пройти в мозг и оказать токсическое действие. Этой аминокислоты много в некоторых продуктах и в пищевых консервантах. В результате потребления большого количества глутамата могут активироваться сосудодвигательный центр, подняться артериальное давление крови, возрасти частота сердечных сокращений. В более тяжёлых случаях гибнут нейроны, в которых концентрация Ca^{2+} выросла за пределы нормы. Ca^{2+} — регулятор активности многих внутриклеточных ферментов, и повышение активности этого иона внутри нейронов усиливает метаболизм и увеличивает их возбудимость, а слишком быстрый рост обмена может привести к патологии нервной клетки и её гибели.

1.3.9. Характеристика основных медиаторов: пептиды

Эта группа эндогенных соединений обнаружена относительно недавно. Некоторые из пептидов, по-видимому, выполняют медиаторную роль, но большинство из них нейромодуляторы. Наиболее изучены *эндогенные опиоидные пептиды*.

Опиоиды используются человеком более шести тысяч лет, возможно, с каменного века. По-видимому, родина опиумного мака — Китай, Юго-Восточная Азия. Сейчас он произрастает и в Централь-

ной Азии (Пакистан, Иран, Афганистан), и на Ближнем Востоке (Лаос, Таиланд, Бирма), и в Центральной Америке (Мексика). В начале XIX в. был выделен основной компонент опиума, названный *морфином*. Препарат очень активен, опиоиды и сейчас самые мощные обезболивающие средства. Но морфин имеет множество недостатков, поэтому изучали механизмы его действия, чтобы найти ему замену или ослабить эти недостатки.

Только во второй половине XX в. стало ясно, что препарат должен действовать на свои рецепторы. Эти рецепторы были найдены в 1970-х годах. Их несколько подтипов, классифицирующихся на основе взаимодействия со своими специфическими лигандами. Однако специфичность этих лигандов неабсолютна, они могут взаимодействовать с разными подтипами рецепторов, хотя и в разной степени.

μ -опиатные рецепторы участвуют в процессах формирования боли. Взаимодействие опиоидов с этими рецепторами вызывает аналгезию и эйфорию. Концентрация этих рецепторов в мозге невелика.

Активация κ -рецепторов обычно приводит к аналгезии и часто к чувству дисфории.

Выделяют также δ -, σ - и ϵ -опиатные рецепторы.

Все рецепторы нейропептидов, в том числе и опиатные, метаботропные. Их активация ведёт к включению вторичных посредников и подавлению в конце концов аденилатциклазы. Параллельно может повышаться проводимость K^+ каналов или уменьшаться проводимость Ca^{2+} каналов. В результате этого уменьшается выброс медиатора после прихода потенциала действия и снижается проведение боли.

Обнаружено несколько эндогенных лигандов к этим опиатным рецепторам — энкефалины, эндорфины и динорфины. По-видимому, во многих случаях эти опиоиды на клеточном уровне функционируют как медиаторы эмоциональных структур мозга, обеспечивая нам ряд эмоций в норме, т. е. выполняют роль фактора «внутреннего подкрепления» (см. 1.3.3, 1.3.4. и 3.2.4.). К опиоидам, которые мы предпочитаем, т. е. совершаем действия, при которых этот опиоид выделяется и активирует свои рецепторы, относятся -эндорфин и энкефалины (прежде всего лей-энкефалин).

Вероятно, существует и нейропептидная система «внутреннего наказания» (см. 1.3.3. и 3.2.4.). Такие пептиды, как вазопрессин, по-видимому, меланостатин и тиролиберин, активируя соответствующие рецепторы, вызывают негативные эмоции — печаль, страх, грусть, тоску.

Неприятные ощущения вызывает также ацетальдегид, в который превращается этанол. В результате под воздействием больших

доз алкоголя, превращающегося в ацетальдегид, возникает синдром похмелья, которого человек старается тоже избежать. На этом основана технология борьбы с алкоголизмом: противоалкогольный препарат тетурам — это ингибитор ацетальдегиддегидрогеназы, митохондриального фермента, окисляющего ацетальдегид. Вследствие торможения фермента процессы разрушения ацетальдегида замедляются, он накапливается в мозге при приёме даже небольших доз алкоголя и вызывает неприятные ощущения похмелья. Это запоминается, и алкоголь становится условным эмоционально отрицательным раздражителем.

Помимо этих эндогенных опиоидов в мозге млекопитающих присутствуют в микроколичествах и кодеин с морфином. При воздействии алкоголя и образовании из него ацетальдегида их количества резко возрастают. Возникающий при этом один из эндогенных аналогов морфина сальсолинол может быть как агонистом, так и антагонистом рецепторов в зависимости от различных условий. Результатом может быть подмена эндогенных факторов «внутреннего подкрепления», и, если концентрация сальсолинола постоянно повышена, как это бывает в организме алкоголика, то возникает блокада рецепторов от наиболее адекватных эндогенных факторов подкрепления. Это может вызвать постоянное чувство неудовлетворения и стремление к поиску наркотиков. У большинства алкоголиков возрастает уровень антител к морфиноподобным соединениям. Введение животным этанола повышает уровень мет-энкефалина и β -эндорфина. Всё это указывает на связь эндогенной опиоидной системы с механизмами алкоголизма. Возрастание концентрации опиатов после приёма алкоголя казалось бы должно объяснять возникающее влечение к этиловому спирту. У животных, предрасположенных к алкоголю, исходная концентрация мет-энкефалина в мозге и β -эндорфина в гипоталамусе ниже нормы. Исходя из этого можно предположить, что у потенциальных алкоголиков имеется дефицит эндогенной системы вознаграждения, который восполняется с помощью воздействия этанола, опосредованным путём, устраняющим этот недостаток. Влечение к этанолу снижается при введении самих эндогенных нейропептидов или ингибиторов их протеолитического распада (в результате чего эти нейропептиды накапливаются в мозге).

Однако ряд экспериментальных данных с такой гипотезой не согласуется. Содержание некоторых эндогенных опиоидов в мозге животных, предрасположенных к алкоголизму, например, лей-энкефалина в отличие от мет-энкефалина, повышено.

Против этой гипотезы говорит также то, что алкоголь в силу своей мембранотропности изменяет состояние рецепторов, уменьшая

их сродство к опиоидам (энкефалинам, эндорфинам). Опиоиды должны хуже активировать свои рецепторы, результатом чего может быть тоже чувство неудовлетворённости, т. е. этанол не должен был бы вызывать положительных эмоций, влечения и зависимости.

Помимо морфиноподобных пептидов в мозге можно назвать уже десятки других нейропептидов, некоторые из которых выполняют нейромедиаторную или модуляторную роль. Например, нейропептид Y, вещество P, вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), соматостатин, люлибирин. Эти соединения могут находиться в одном синаптическом окончании с другими, например, классическими медиаторами. Характерно сосуществование вещества P с серотонином: вещество P угнетает высвобождение серотонина, вызываемое деполаризацией из срезов спинного мозга, а серотонин потенцирует высвобождение вещества P. Вещество P может сосуществовать с другими медиаторами: ацетилхолином, катехоламинами, ГАМК, опиоидными и другими пептидами. Эта субстанция P коррелирует с отрицательными эмоциями и болевыми ощущениями. Она, по-видимому, является одним из эндогенных алгетиков, обеспечивающих чувство боли.

1.4. Железы внутренней секреции (эндокринные железы) и их гормоны

Железы, которые секретируют *гормоны* (от греч. *hormao* — возбуждать), называются *эндокринными железами* или *железами внутренней секреции*, потому что выделяют свой продукт в кровь и не имеют наружных выводящих протоков, как потовые, слюнные, желчные железы. Последние три железы выделяют соответственно пот на поверхность кожи, слюну в рот и желчь в кишечник, которые связаны с наружной средой. Это железы уже наружной секреции.

Гормоны действуют на расстоянии, дистантно, через кровеносное русло, на весь организм в отдалении от места своего синтеза, т. е. эндокринно (см. 1.1, рис. 1.1.). Поэтому железы и назвали эндокринными. Гормон изменяет метаболизм клетки, регулируя его. Он угнетает одни биохимические реакции, активирует другие. Концентрация гормона, необходимая для эффекта, очень мала, но гормон быстро разрушается, и необходим постоянный его синтез и выделение железой.

Процессы, которые регулируются эндокринными железами и активность этих желёз, управляются по принципу обратной связи. Обратная связь может быть положительной и отрицательной.

При положительной обратной связи повышение уровня вещества в крови, тканях ведёт к повышению синтеза и выделения регулирующего гормона: например, если уровень сахара в крови повышается, то секреция инсулина (гормона, разрушающего сахар) тоже возрастает, а следующее за этим снижение сахара в крови тормозит синтез и секрецию инсулина.

При отрицательной обратной связи повышение уровня регулируемого вещества подавляет высвобождение и синтез гормонов, способствующих этому синтезу, а снижение уровня регулируемых веществ ведёт к усилению продукции соответствующего гормона: при снижении сахара в крови активируется синтез и секреция глюкогона, гормона увеличивающего содержание в крови сахара.

В гипоталамусе есть специальные клетки, выделяющие *рилизинг-факторы*, контролирующие выделение гормонов в других железах внутренней секреции: *либерины* стимулируют синтез и высвобождение других гормонов при их недостатке, а *статины* ингибируют эти процессы при избытке гормонов. Либерины и статины по принципу обратной афферентации также могут регулироваться.

Как видно, управление функций железы может осуществляться не только гормонами, но и другими веществами, в первую очередь конечными продуктами, производство которых регулируется данным гормоном. Важнейшую роль играет нервная регуляция функций железы: афферентация от регулируемого органа управляет активностью железы.

В связи с такими регуляторными механизмами П.К. Анохин отнёс нейроэндокринную систему к категории функциональных суперсистем, так как каждое действие эндокринной системы заканчивается каким-то полезным для организма результатом, о котором организм получает сигнал и параметры которого он, организм, сравнивает с ожидающимися, необходимыми параметрами, т. е. сравнивает полученный результат с акцептором результата действия.

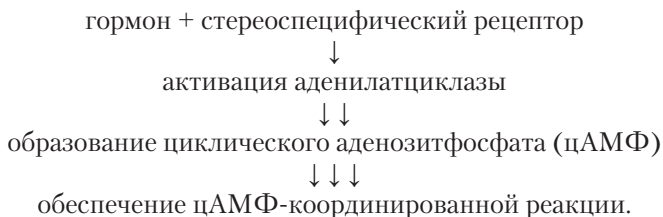
Видовую специфичность имеют гормоны белковой и пептидной природы. У разных животных они различаются по составу и последовательности аминокислотных остатков. Большинство остальных гормонов у разных животных взаимозаменяемо, что используется в медицине и ветеринарии.

Образование гормонов в эндокринных железах зависит от функционального состояния организма и условий окружающей среды. На это прежде всего влияют регулируемые этими гормонами процессы (так как функционирование данной эндокринной системы регулируется по принципу обратной связи). Как только регулируемый показатель достигает определённого уровня, активность эндокринной системы резко изменяется вплоть до противоположной.

Лишь небольшая часть гормона, поступающая в кровь, циркулирует в свободной форме в виде водного раствора. Большая часть его находится в крови в виде обратимых комплексов с белками плазмы и клетками крови (форменными элементами). Особое значение имеют белки плазмы, специфически связывающие те или иные гормоны, аккумулирующие их в кровяном русле и временно выключающие из биологически активных действий.

Постепенно гормоны отделяются от этих белков плазмы и вступают в реакцию с молекулярными рецепторами на клетках-мишенях. Далее параллельно протекает реализация гормонального эффекта и инактивация (*катаболизм*) гормона.

Гормон, связываясь с молекулой мишени на мембране клетки, запускает химические реакции, приводящие к образованию значительно большего числа молекул, чем исходное число молекул гормона. Образовавшиеся молекулы влияют на активность ещё большего числа молекул и т. д. Так происходит усиление сигнала гормона, исходно возникающего при взаимодействии гормона с рецептором-мишенью. Упрощённо гипотеза «второго посредника», предложенная Сазерлендом в 1972 г., может быть представлена так:



Аденилатциклаза и цАМФ присутствуют во многих клетках и тканях, поэтому специфичность гормонального воздействия (как и в случае с изменением мембранного потенциала медиатором) определяется специфичностью рецептора. Если рецептор реагирует на гормон и последующий цикл реакций вторичных посредников запускается, то клетка синтезирует то конечное вещество, которое запрограммировано в её генетической программе.

Другим внутриклеточным регулятором является комплекс Ca^{2+} с кальмодулином, который увеличивает или уменьшает активность белков либо путём прямого взаимодействия с ферментом-мишенью, либо через активируемую этим комплексом протеинкиназу.

Метаболическая инактивация наиболее интенсивно протекает в печени, тонком кишечнике и в почках. Скорость катаболизма и последующей экскреции обуславливает отток гормона из организма.

Каждая группа гормонов инактивируется своей специфической группой ферментных систем. Активность этих систем регулируется состоянием гормональной функции, которую они контролируют: недостаток гормона ингибирует эти ферменты, подавляя распад гормона, а избыток активирует ферментные системы и катаболизм гормона.

1.4.1. Половые железы (гонады) и их гормоны

У млекопитающих *гонады* — парные органы смешанной секреции. Они образуют как продукт внешней секреции — половые клетки, так и половые гормоны, т. е. продукт внутренней секреции, и поэтому являются также эндокринными железами. Наличие гонад — это один из основных признаков половой дифференцировки. В онтогенезе она возникает не сразу и проходит ряд стадий, каждая из которых имеет свой критический период. Пропуск этого периода, несозревание до нужной стадии может быть необратимо и привести к утрате пола. Такой критический период обычно связан с выработкой веществ-сигналов, направляющих дальнейший ход дифференцировки тканей. При отсутствии таких сигналов дальнейшее развитие обычно продолжается по женскому типу. Поэтому развитие мужского организма в большей степени подвержено нарушениям по сравнению с развитием организма женского. Результатом может быть повышенная смертность мужчин, их большая восприимчивость к ряду болезней.

У человека дифференцировка гонад происходит примерно на шестой неделе внутриутробного развития. В это время у зародыша с мужским XY-набором половых хромосом образуются *семенники* (*тестикулы*), а у зародыша с женским XX-набором половых хромосом — *яичники*. Половые железы возникают под воздействием фетальных (от лат. *fetus* — плод) факторов — веществ, вырабатываемых вследствие экспрессии нескольких генов в «женской» X- или в «мужской» Y-хромосоме. Этот запуск половой дифференцировки и образования половых желёз необратим. В дальнейшем возникшие семенники или яичники в норме вырабатывают «свои» половые гормоны и обеспечивают дальнейшую половую дифференцировку и наличие половых признаков.

Следует заметить, что женские половые гормоны не детерминируют дальнейшее половое развитие. Они лишь усиливают дальнейшее развитие базисного женского пола. Детерминатором являются мужские половые гормоны, именно их наличие обеспечивает дальнейшее половое развитие. При отсутствии воздействия «мужских»

факторов у организма развиваются женские половые признаки. Это, например, может быть при синдроме Тернера, связанного с наличием только одной хромосомы (X0) у человека, когда отсутствует вторая X- или Y-хромосома. У таких организмов нет мужских или женских половых желёз, но развиваются женские наружные половые органы. При кастрации эмбрионов самцов развиваются вторичные половые признаки самок, а при введении мужского полового гормона эмбрионам или новорождённым с женскими половыми железами развиваются вторичные мужские половые признаки.

Таким образом, сигнальными веществами, запускающими половую дифференцировку и выработку тех или иных половых гормонов, могут быть сами половые гормоны.

Фетальные гормоны обеспечивают и дифференцировку определённых отделов мозга, регулирующих половые различия в поведении. Во время такой половой дифференцировки нервных путей у человека между четвёртым и шестым месяцами внутриутробного развития гонады начинают вырабатывать собственные гормоны. В преоптической области гипоталамуса плода они вызывают половую специализацию нейробластов. Во взрослом состоянии это проявляется в том, что у мужчин преоптическое ядро гипоталамуса морфологически больше, чем у женщин. У гетеросексуально ориентированных мужчин величина интерстициального ядра гипоталамуса больше, чем у гомосексуально ориентированных. Именно эта область мозга связана с половым поведением. Её разрушение ведёт к исчезновению попыток копуляции в эксперименте на животных. Раздражение этого участка у обезьян вызывает эрекцию, эякуляцию или мастурбацию. Размер этой области у самцов по сравнению с самками в три-семь раз больше. В то же время пренатальное стрессирование уменьшает размер этого участка мозга.

Однако психологические половые различия объясняются не только дифференцировкой мозга в связи с созреванием половых органов. Играют роль условия индивидуального развития и воспитания.

У половозрелых млекопитающих семенники расположены за пределами брюшной полости, в мошонке. Имеют дольчатое строение. В дольках расположены семенные канальцы, в которых происходит сперматогенез, требующий пониженной температуры, поэтому железы и вынесены за пределы полости тела.

Гормонпродуцирующими клетками семенников являются интерстициальные клетки Лейдига, располагающиеся между семенными канальцами. В них образуется главный андроген *тестостерон*, регулирующий репродуктивные функции самца, а также неактивные соединения андрогенного ряда — андростендион, дегидроэпиандро-

стерон и небольшое количество эстрогенов и прогестинов. В других гормонпродуцирующих клетках — клетках Сертоли — синтезируется *ингибин (фолликулостатин)*, подавляющий сперматогенез.

Яичники у половозрелых особей расположены внутри брюшной полости на уровне входа в малый таз. Внутрисекреторная часть яичника представлена *фолликулами, жёлтыми телами и интерстициальной тканью*. В фолликулах образуются эстрогены *эстрадиол, эстриол и эстрон*, обуславливающие формирование вторичных половых признаков, и ингибин, регулирующий фолликулогенез, то есть образование фолликулов. Из эстрогенов наиболее активен эстрадиол. Эстриол — метаболит эстрадиола и эстрона, он мало активен.

Фолликулы — это продукт первых стадий эмбриогенеза, когда из *яйцеклеток*, образовавшихся в яичниках, образуются *оогонии* — первичные эмбриональные клетки, вышедшие из яйцеклетки наружу, в окружающую среду, фактически в брюшную полость. Часть оогониев превращается в *ооциты*, покрывается одним слоем эпителиальных клеток и образует фолликул. Фолликул созревает — эпителиальные клетки разрастаются, появляется внешняя оболочка. Фолликулы, находящиеся на разных стадиях созревания, формируют структуру яичника, его корковое вещество. У родившейся девочки имеется около 1 000 000 фолликулов, но в течение жизни они постепенно разрушаются. К моменту появления менструальных циклов, продолжающихся 21—32 дня (в среднем 28 дней), в яичниках остаётся около 400 000 фолликулов. В течение каждого цикла созревает много фолликулов, но только один из них доходит до конечной стадии и превращается в *граафов пузырьёк* — зрелый фолликул, представляющий из себя яйцеклетку внутри окружённого оболочкой пузырька с жидкостью. При созревании фолликулов происходит *овуляция* — разрыв фолликула и выход яйцеклетки из граафова пузырька. На месте лопнувшего граафова пузырька развивается жёлтое тело (названное так из-за жёлтого пигмента лютеина), которое вырабатывает *прогестерон*, гормоны беременности *прогестины (гестагены)* и гормон родов *релаксин*. Прогестерон обладает пирогенным эффектом — повышает температуру тела на 0,4—0,5° С, что используется в медицине для определения момента наступления овуляции. В яичниках образуется также тестостерон.

Яйцеклетка, вышедшая из лопнувшего граафова пузырька, захватывается *яйцеводами (фаллопиевыми трубами)* и продвигается в матку. Гладкие мышцы труб перистальтически сокращаются, как бы засасывая всё, что находится у входа в них. В это время перистальтика особенно усилена под действием увеличенных количеств эстрогена в крови и яйцеклетки попадают в яйцеводы. Процесс

продвижения занимает в среднем около трех суток. Если в яйцеводе есть сперматозоид, то возможно оплодотворение. У человека на этот процесс отпущено двое суток. Затем, на третьи сутки, неоплодотворённая яйцеклетка покрывается белковой оболочкой, препятствующей внедрению сперматозоида в яйцеклетку. Из этого следует, что половой акт, ведущий к беременности, должен быть совершён незадолго до овуляции (по мнению многих исследователей, не раньше, чем за неделю) и в половых путях женщины должны находиться еще живые сперматозоиды. У большинства животных период максимальной вероятности зачатия (фаза *эструса*) совпадает с наибольшим сексуальным влечением. Самка в другой фазе эстрального цикла, не готовая к зачатию, избегает самцов и по существу не является для них самкой. У людей такой резкой цикличности половой мотивации нет, и женщина сохраняет половое влечение в течение всего менструального цикла, в течение которого уровень эстрогенов значительно изменяется (рис. 1.7.).

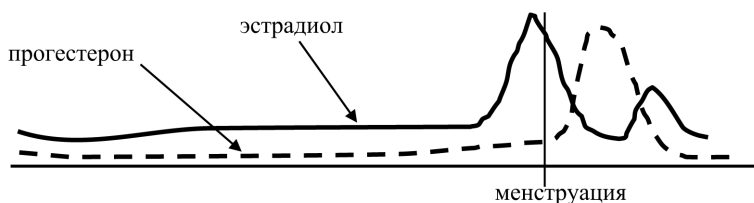


Рис. 1.7. Динамика изменения концентрации эстрадиола и прогестерона в крови в течение менструального цикла

Оплодотворённая яйцеклетка несколько дней находится в матке в свободном состоянии, затем имплантируется в слизистую. Имплантации способствует разрастание слизистой оболочки в предовуляционном периоде и повышение её чувствительности к механическому прикосновению под действием на матку прогестерона. Кроме того, прогестерон тормозит сокращения матки и фаллопиевых труб, увеличивая вероятность продолжительного контакта оплодотворённой яйцеклетки со слизистой.

Прогестерон и эстроген стимулируют также развитие молочных желёз. В экспериментах большие количества этих гормонов приводили к тому, что даже самцы становились способны выделять молоко.

Если яйцеклетка не оплодотворяется, то через несколько дней она гибнет в матке. Прогестерон через цепь гормональных реакций приводит к уменьшению образования эстрогенов в яичниках, а затем прекращается и секреция прогестерона. Нарастают тонические

сокращения матки, ведущие к отторжению слизистой, вместе с которой выбрасывается и неоплодотворённая яйцеклетка. Наступает *период межовуляционного покоя*, за которым следует следующий менструальный цикл — *предовуляционный, овуляционный и послевуляционный периоды*.

В половое созревание входит дифференцировка не только половых органов, по которым в первую очередь различаются особи, но и других органов и тканей, различающихся у разных полов. Половая дифференцировка нервных тканей у человека осуществляется между четвёртым и шестым месяцами внутриутробного развития, а результаты этой дифференцировки проявляются значительно позже рождения, некоторые — во время полового созревания или даже после него.

После полового созревания как семенники, так и яичники вырабатывают мужские и женские половые гормоны, но в разных количествах: семенники выделяют преимущественно мужские половые гормоны *андрогены* и немножко женских половых гормонов, а яичники, наоборот, в основном вырабатывают женские половые гормоны *эстрогены* и *прогестины* и лишь немножко андрогенов. Количество эстрогенов у мужчин составляет от 2% до 30%, а прогестерона — от 6% до 100% женского уровня в зависимости от стадии менструального цикла. Средний уровень андрогенов у женщин составляет 6% мужского уровня. У мужчин концентрация тестостерона ежедневно колеблется, размах колебаний может достигать 40% от среднего уровня. Концентрация гормонов зависит от стадии развития организма (детство, пубертатный период, зрелость, старость), времени суток, года, психологического статуса и внешних воздействий. Синтезироваться железами эти гормоны начинают с момента рождения и даже раньше.

В критический период развития самец должен подвергнуться воздействию андрогенов, а самка — эстрогенов. Если же мозг самки подвергается действию андрогенов, то происходит дефеминизация и маскулинизация, самка по поведенческим признакам приобретает признаки самца.

В этом отношении интересны наблюдения за сексуальным поведением у животных. У грызунов, если мозг в критический период не подвергался воздействию андрогена, то во взрослом состоянии особь будет вести себя, как самка. У крыс такой критический период, предопределяющий дальнейшую дифференцировку мозга и поведение по типу самки или самца, ограничен несколькими часами после рождения. Если в это время детёнышу удалить семенники и вводить женские половые гормоны эстрадиол и гестаген, то сфор-

мируется женская особь. И напротив, если родившейся самке крысы вводить андрогены, и лишь позже начать вводить эстрогены, то у самок происходит дефеминизация и маскулинизация. Такие особи, повзрослев, теряют женские формы поведения. Например, у самок крыс и мышей сексуальное поведение, связанное непосредственно с копуляцией, проявляется в особой позе — лордозе, при которой спина животного прогибается, хвост убирается, что приводит к обнажению половых органов, а тело становится ригидным (жестким, негибаемым), что позволяет выдержать вес самца. Это поведение определяется концентрацией эстрадиола и прогестерона. В результате дефеминизации и маскулинизации, произошедшей из-за воздействия не тех гормонов в ранний постнатальный период, животное теряет эту способность к лордозу.

Если нормальной половой дифференцировки не произошло и в крови отсутствует достаточное количество половых гормонов, то говорят об *асексуальности*, т. е. об утрате пола, несмотря на нормальный хромосомный (XX или XY) набор. Асексуальность может наблюдаться после *кастрации* — удаления половых желёз. Помимо медицинских показаний её проводили до недавнего времени в ряде мусульманских стран для использования кастрированных мальчиков и мужчин в качестве евнухов — хранителей гаремов. В Западной Европе до середины XIX в. кастрировали мальчиков, певших в хоре римского папы, для сохранения у них высокого дисканта. В России до революции 1917 г. кастрация была распространена в религиозной секте скопцов.

После кастрации образование половых гормонов не прекращается полностью. Андрогены и эстрогены продолжают поступать в организм из надпочечников, но в очень маленьком количестве. Если кастрация произведена задолго до полового созревания, то половое развитие прекращается, половые органы регрессируются, вторичные половые признаки (волосы на лобке определённой формы, волосы на лице, молочные железы) не развиваются. Если кастрация произведена после наступления половой зрелости, половой аппарат регрессирует меньше, а вторичные половые признаки частично сохраняются. Те признаки, которые сохраняются, называются *независимыми половыми признаками* (у человека это строение скелета, присущее полу), а те, которые утрачиваются, — *зависимыми* (у человека это борода и низкий голос у мужчин и развитые молочные железы у женщин). При кастрации в раннем возрасте организм приобретает бесполое (асексуальные) признаки. У мужчин это высокий голос, отсутствие бороды, более выраженный подкожножировой слой, горизонтальная граница волосатости на лобке, характерные и для нормальных женщин. Но для жен-

щин это вторичные половые признаки, не связанные с секрецией женских половых гормонов, а при ранней кастрации это признаки асексуальности, связанные с отсутствием половых гормонов. К числу асексуальных признаков можно отнести и большую, чем в норме, длину конечностей, что связано с более поздним окостенением хрящевых зон трубчатых костей.

Возможна и *интерсексуальность*, когда мужские и женские гормоны вырабатываются в равно больших избыточных количествах. У мужчин появляются физические и психические признаки, свойственные женщинам, а у женщин — мужские черты. Небольшая степень интерсексуальности наблюдается довольно часто и не рассматривается как патология. Наиболее редко встречается такая интерсексуальность, как *гермафродитизм*, когда на одной стороне тела имеется семенник, а на другой — яичник.

При интерсексуальности в виде *транссексуальности* человек ощущает себя индивидуумом другого пола, отличного от фенотипического, биологического и исходного паспортного. Транссексуалы стремятся приобрести все качества противоположного пола и быть принятыми в обществе именно в таком качестве как его полноценные члены. Термин «транссексуализм» предложил в 1953 г. нью-йоркский эндокринолог Г. Бенджамин. Транссексуализм может проявляться в детстве, но его трудно сразу распознать, поскольку сам ребёнок-транссексуал не знает, что с ним происходит. Английский писатель Жан Моррис описал собственные ощущения превращения из мужчины в женщину. Он подчёркивал, что первым его чувством было ощущение себя с «неправильным» полом. Обычно трансформации люди подвергаются в возрасте 21—35 лет.

Первая операция по изменению пола была произведена в 1962 г. Сейчас пол меняют с помощью хирургического или гормонального вмешательства. Решение о смене пола принимается международной ассоциацией по изучению *половой дисфории* (состояния, при котором выражается неудовлетворённость своим полом) им. Г. Бенджамина. Существуют критерии обследования людей, добивающихся смены пола. Интерсексуальность — состояние настолько психологически серьёзное, что отказ от операции может привести к самоубийству. Изначально предпочитают использовать более мягкую гормонотерапию. Однако её эффект не всегда соответствует ожиданиям больного. Пол может начать меняться, но не измениться полностью. Транссексуал может превратиться в гермафродита.

Предполагают, что транссексуальность может возникать в результате, например, пренатального стресса. В экспериментах на крысах стрессирование беременных особей ярким светом снижа-

ло продукцию тестостерона у самцов их половозрелого потомства. У этих самцов уменьшалась медиальная преоптическая область гипоталамуса, ответственная за мужское половое поведение, и они чаще вели себя как самки, особенно, если им давали женские половые гормоны. Описаний сцен насилия и жестокости отца в отношении будущей матери, которая пока только вынашивала в утробе автора воспоминаний, полна биография известного берлинского трансвестита Шарлотты фон Мальсдорф. Возможно, стресс беременной матери оказал влияние на развитие эмбриона и плода и на формирование половой идентичности мальчика.

У крыс лишение новорождённых самцов тестостерона путём кастрации или введение самкам эстрогенов (эстрогены в этот период оказывают маскулинизирующее действие) в половозрелом возрасте приводит к полному изменению поведения, характерного для данного пола: самки, получавшие эстрогены, ведут себя как самцы, а кастрированные самцы — как самки. У крыс механизмы дефеминизации и маскулинизации различны и протекают в разные сроки. Дефеминизация происходит в основном сразу после рождения и опосредуется эстрогенами, а маскулинизация предшествует рождению и требует участия как эстрогенов, так и дигидротестостерона, который образуется из тестостерона.

У обезьян влияние половых гормонов на половую дифференцировку мозга и поведения меньше, чем у грызунов. Тем не менее, новорождённые самки, подвергшиеся внутриутробному воздействию андрогенов, обнаруживали маскулинное поведение, постепенно уменьшающееся по мере взросления, но не исчезающее полностью: эти обезьяны так и оставались отличными от контрольных особей, не подвергавшихся пренатальной андрогенизации. Удаление яичников у макак снижало их сексуальный интерес, если в половозрелом возрасте у них удаляли ещё и надпочечники, вырабатывающие какое-то количество тестостерона.

У человека избыточное или недостаточное воздействие тех или иных половых гормонов в течение развития наблюдаются при различных заболеваниях или специальных вмешательствах, связанных с культуральными, этнологическими факторами, например, с кастрацией. Так чрезмерное воздействие андрогенов проявляется при *врождённой гиперплазии надпочечников*: начиная с пренатального периода надпочечники синтезируют избыточное количество андрогенов (андрогенитальный синдром). Надпочечники имеются и у мальчиков, и у девочек, поэтому воздействие повышенных количеств мужских половых гормонов испытывают ткани детей обоих полов. Это не влияет на развитие мальчиков. У девочек же изменяется морфология

наружных половых органов и у 48% женщин в США с таким диагнозом возникает гомо- и бисексуальная ориентация. Статистические данные показывают, что только 10% американок до 20 лет имели гетеросексуальный контакт. По-видимому, к этому же может привести употребление беременными женщинами синтетических стероидов, химически сходных с половыми гормонами, в первую очередь с андрогенами. Их дочери будут иметь мальчуковое поведение, большую агрессивность, пристрастие к эстремальным видам спорта и т. п.

Возможно, заболевание, приводящее к противоположному результату, связанное с понижением или отсутствием чувствительности к андрогенам. Такой дефект возникает из-за мутации, приводящей к снижению сродства рецепторов к андрогенам. У мальчиков с таким заболеванием семенники синтезируют и выделяют андрогены, но этим гормонам не на что действовать. У этих мальчиков нет яичников, но есть наружные и внутренние женские половые органы, для развития которых не нужны дополнительные факторы. Если у таких мальчиков семенники не удалять (их часто удаляют для снижения вероятности канцерогенеза), то в пубертатном периоде такие подростки выглядят как девочки, так как семенники продолжают вырабатывать достаточное количество эстрадиола. У этих индивидуумов удлиняется влагалище, и во взрослом возрасте они ведут себя как женщины, имеют гетеросексуальное желание, могут испытывать оргазм, хотя и не могут забеременеть.

Значительную роль в социальном, в частности в сексуальном поведении, играют *феромоны*. Феромоны (от греч. *pherein* — носить, *hormon* — возбуждать) — это класс химических веществ, выделяемых одним организмом для специфического воздействия на другой организм. Феромоны — это вещества-сигналы, сообщающие о функциональном состоянии животного, о эмоциональном отношении на то или иное событие, на другое животное, о фазе эструса, это маркер территории.

Известны эффекты Ли-Бута и Уиттена. Эффект Ли-Бута заключается в том, что у самок мышей, живущих вместе, эстральный цикл постепенно замедляется, а затем и вовсе прекращается, что выглядит как псевдобеременность. Эффект Уиттена состоит в том, что эстральный цикл у этих мышей восстанавливается, если им одновременно предъявить запах самца или его мочи. При этом циклы разных самок синхронизируются.

У грызунов начало пубертатного периода начинается раньше, если самка ощущает запах зрелого самца. Этот феномен называется эффектом Вандерберга. Можно предполагать, что эффекты Уиттена и Вандерберга опосредуются тестостероном, так как проявляются при предъявлении запаха только зрелого самца.

Вагинальные феромоны воздействуют на поведение самцов. Один из этих феромонов влияет на обонятельный эпителий, откуда волокна направляются к медиальной миндалине, являющейся частью системы, регулирующей сексуальное поведение. У мышей есть орган (vomeronasal), отсутствующий у людей, на который действует другой вагинальный феромон. Волокна от этого органа также идут к миндалине.

Явления, сходные с эффектами Ли-Бута и Уиттена, наблюдались и у человека. Если взять пот с ладоней одной женщины, растворить в спирте и нанести на верхнюю губу женщин, никогда не видевших первую, то через какое-то время менструальный цикл испытуемых синхронизировался с циклом той, у которой брали образцы пота. Возможно, с этим же связано то, что женщины-подруги, проводящие много времени вместе, имеют синхронный менструальный цикл. Женщины, регулярно проводящие много времени в присутствии мужчин, имеют более короткий менструальный цикл по сравнению с женщинами, работающими в женском коллективе.

Воздействие гормонов после созревания влияет на поведение иначе, чем в период развития. В отличие от животных в большинстве случаев люди при изменении баланса гормонов не меняют свои половые роли.

Если кастрировать мужчину и вводить ему женские половые гормоны, то внешняя морфология его тела изменится, он утратит потенцию, но не изменит половых ориентаций. Он по-прежнему будет ощущать себя мужчиной. То же произойдет и с женщиной после удаления яичников. Более того, после операции она может не утратить полового влечения, оно может даже усилиться.

По-видимому, это отличие человека от животных связано с тем, что пренатальное воздействие половых гормонов на мозг носит необратимый характер. Воздействия после критического периода не способны изменить половую идентичность.

Гормоны могут влиять на сексуальное поведение женщины, но не определяют его. Если животные способны к половому поведению только в эструсе и по существу самки являются таковыми для самцов только в эту фазу цикла, то женщина может участвовать в половом акте в любую фазу менструального цикла. Максимальная концентрация эстрогенов достигается в 35–40 летнем возрасте, что положительно коррелирует с половой мотивацией. Такая же положительная корреляция между концентрацией эстрогенов и сексуальным влечением наблюдается и в течение одного менструального цикла: обычно максимальная возбудимость отмечается в период овуляции (14-й день цикла) или непосредственно перед ней, когда уровень

эстрогенов максимален. В то же время частота половых актов зависит больше от уровня тестостерона при овуляции, а не эстрогена. Опросы показали, что именно с концентрацией в крови этого мужского гормона в первую очередь коррелирует сексуальное желание женщины.

У мужчин для поддержания нормального полового влечения, *либидо*, достаточно очень малых количеств тестостерона в крови. Большое повышение его уровня мало влияет на поведение мужчин или самцов других видов млекопитающих, т. е. соблюдается правило «всё или ничего».

Половая активность как женщин, так и мужчин коррелирует с уровнем гормонов, но не совпадает. *Климактерический период*, связанный с постепенным исчезновением способности к размножению, проявляется у женщин в исчезновении менструального цикла, а у мужчин — в исчезновении потенции (ослаблении эрекции пениса). Всё это сопровождается снижением полового влечения и вегетативными изменениями, обусловленными уменьшением уровня половых гормонов. Сексуальная активность после климакса может не прекратиться полностью, но значительно снизится. Станут значительно более редкими или полностью прекратятся физиологические половые контакты, но продолжатся или даже учащаются гетеросексуальные встречи в виде романтических свиданий, мечтаний, могут стать более частыми просмотры эротических фильмов и картинок, что само по себе уже увеличивает уровень тестостерона у пожилых или кастрированных мужчин и эстрогенов у женщин. Следовательно, не только половое поведение зависит от половых гормонов, но и уровень этих гормонов зависит от поведения и эмоциональной активности.

Дискутируются также когнитивные половые различия. Уже говорилось, что при рождении у мальчиков и девочек различные отделы мозга различаются по размерам. Половые различия мозга сохраняются всю жизнь. Например, у женщин больше размер сингулярной извилины, у мужчин — парасингулярной, у женщин по сравнению с мужчинами больше величина задней части мозолистого тела, что, якобы, способствует более интенсивному обмену информацией. У мальчиков к моменту рождения функционально более зрелой является правое полушарие, у девочек — левое. Считается, что поэтому девочки начинают раньше говорить, и читают лучше мальчиков, так как речевые центры у большинства расположены в левом полушарии. На основании экспериментальных данных на крысах полагают, что тестостерон не увеличивает рост правого полушария, а тормозит рост коры левого, что и проявляется в большем размере правого полушария у мальчиков в момент рождения. На основании этого даже выдвинута гипотеза о том, что такое боль-

шее развитие правого полушария у мальчиков к моменту рождения обеспечивает проявление ранней одарённости у детей и что именно этим можно объяснить то, что вундеркиндами становятся именно мальчики. Таким образом, согласно этой гипотезе тестостерон — гормон гениальности.

В более поздние периоды жизни когнитивные процессы продолжают зависеть от половых гормонов. Так, у женщин познавательные процессы меняются в течение менструального цикла: нарастание уровня эстрогенов сопровождается ухудшением пространственных способностей и улучшением артикулярных и двигательных навыков. У мужчин уровень тестостерона повышается весной, что коррелирует с ухудшением пространственных способностей. У женщин — обратные закономерности: чем больше у них в крови андрогенов, тем лучше они решают пространственные задачи

Математические способности выше у мужчин с низким уровнем тестостерона (что противоречит гипотезе о тестостероне как гормоне вундеркиндов). У женщин корреляций уровня тестостерона и этих способностей не выявлено. Имеется множество других когнитивных половых различий. Многие из них проявляются уже с раннего детства. Воздействие половых гормонов в зрелом возрасте усиливают или ослабляют эти различия в зависимости от направления воздействия.

Андрогены обладают анаболическими способностями. Например, тестостерон стимулирует синтез белка. По-видимому, из-за этих свойств андрогенов самцы крупнее и физически обычно сильнее самок, мужчины имеют атлетическое телосложение. Эндогенный андроген 5 α -дигидротестостерон обладает более выраженными андрогенными (половыми) свойствами и меньшими анаболическими по сравнению с тестостероном. Полагают, что это связано с наибольшим сродством рецепторов мужского полового аппарата к 5 α -дигидротестостерону и наибольшим сродством циторецепторов мышц к тестостерону. Созданы синтетические производные тестостерона с ослабленными андрогенными и сохранёнными или даже усиленными анаболическими свойствами. Эти препараты, анаболические стероиды (или стероидные анаболики), применяются в медицине, сельском хозяйстве, для улучшения формы фигуры и в спорте (для «накачивания»).

Уровень андрогенов коррелирует с агрессивностью: чем больше этих гормонов, тем выше агрессия. Часто при столкновении самцов достаточно воздействия гормона как феромона: более возбуждённый и агрессивный в данный момент, но не более крупный и сильный, заставляет отступить противника лишь своим запахом. Обычно у до-

минирующей особи, у лидера тестостерона больше. Изменение социального положения совпадает с изменением содержания андрогенов в крови. Насильственное снижение уровня андрогенов также понижает статус особи: евнух может быть хитрым и богатым советником правителя, но не правителем. Введение андрогенов кастратам может резко повысить их агрессивность. Эти факты обсуждаются с точки зрения кастрации или насильственной блокады секреции андрогенов для подавления неконтролируемого преступного поведения. Здесь же можно обсуждать и целесообразность использования с этой целью химических блокаторов андрогеновых рецепторов. Способность повышать агрессивность и выносливость также является целью использования анаболических стероидов спортсменами. Как анекдот рассказывают, что во время Второй мировой войны в германских войсках тестостерон давали солдатам для повышения их агрессивности.

Потребление анаболиков за последние десятилетия выросло, эта группа веществ завоёвывает чёрный рынок, что позволяет подпольным торговцам сбывать препараты, применение которых может приводить к патологическим изменениям. Употребляемые дозы могут в десятки раз превышать терапевтическую. В результате приёма анаболических стероидов у женщин постепенно уменьшаются женские половые признаки и проявляются мужские половые признаки: понижается голос, уменьшается грудь, начинается облысение по мужскому типу, гипертрофируется клитор и т. п. Некоторые из этих изменений могут быть необратимыми. У мужчин даже одномесячный приём анаболика снижает концентрацию эндогенного тестостерона в крови и атрофирует тестикулы. Не все анаболические стероиды «человеческие», некоторые из них предназначены для ветеринарии и зоотехнии, но могут обманом сбываться людям, а некоторые «очеловечились» неофициально, хотя их происхождение и не скрывается (но и не рекламируется). По данным Л.С. Фридмана и соавторов (2000) цена стероидов может колебаться от 0,3\$ за таблетку станозолола до 140\$ за дозу (ампулу) некоторых инъекционных препаратов, таких, например, как треболон ацетат.

1.4.2. Надпочечники и их гормоны

Надпочечники — парные железы, массой 5—7 г, расположенные на верхних полюсах почек (рис. 1.8.). По существу, это две самостоятельные железы: наружная *кора* полностью обволакивает внутренний *мозговой слой*. Эти железы различны по своему происхождению, функциям и вырабатывают различающиеся гормоны.

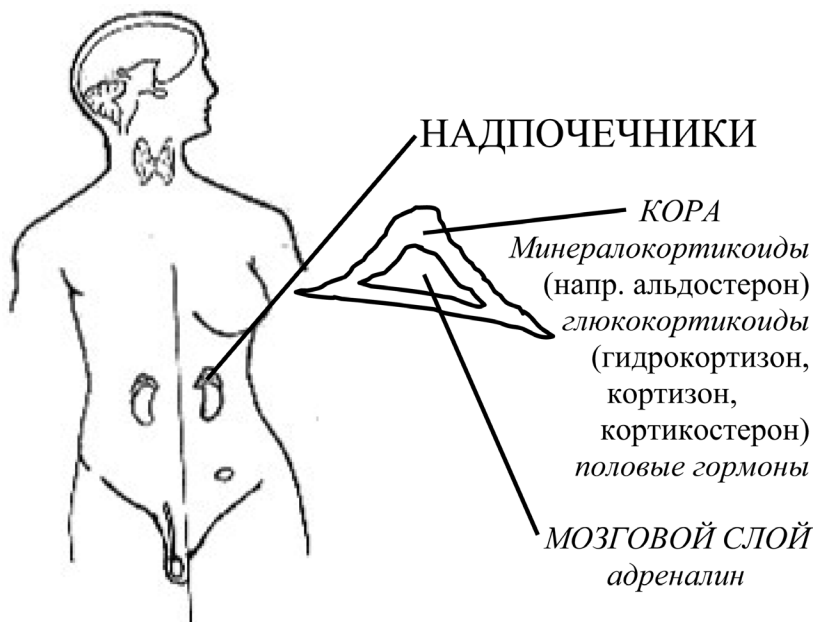


Рис. 1.8. Расположение и схема строения надпочечников

Кора надпочечников

Кора в эмбриогенезе развивается из среднего зародышевого листка — мезодермы. В коре различают три зоны: наружную — *клубочковую* (*zona glomerulosa*), среднюю — *пучковую* (*zona fascicularis*) и внутреннюю — *сетчатую* (*zona reticularis*). Кора выделяет кортикостероиды и немного половых гормонов.

Среди кортикостероидов следует назвать прежде всего жизненно важный гормон *альдостерон*. Этот минералокортикоид вырабатывается в клубочковой зоне и регулирует обмен Na^+ (уменьшает его выделение), K^+ (увеличивает его выведение), экскрецию H^+ и воды (задерживает их в организме). Основной орган-мишень для альдостерона — почки. Секреция альдостерона усиливается при уменьшении объема крови, например, при жажде или кровопотерях. Под действием этого гормона NaCl задерживается в организме, задерживает жидкость и повышает артериальное давление.

Недостаток альдостерона вызывает противоположные сдвиги: реабсорбция Na^+ в почках уменьшается, организм теряет такое его количество, что возникают изменения внутренней среды, несомне-

стимые с жизнью. В таком случае жизнь поддерживает только введение гормона или больших количеств Na^+ .

Воспаление характеризуется притоком крови к воспалённому участку, его покраснением, поступлением жидкости из капилляров в межклеточное пространство (отёком) и болевыми ощущениями — следствием первых двух процессов. Минералокортикоиды, задерживая Na^+ в тканях, способствуют усилению отёка при воспалении. Поэтому минералокортикоиды называют гормонами воспаления.

К кортикостероидам относятся также глюкокортикоиды *гидрокортизон (кортизол), кортизон и кортикостерон*, который можно отнести также и к минералокортикоидам. Они выделяются пучковой зоной и влияют на углеводный, белковый и жировой обмен. За то, что эти гормоны усиливают реакции, приводящие к образованию углевода глюкозы, они и получили своё название. Гидрокортизон тормозит также расход глюкозы в периферических тканях; под его влиянием замедляется проникновение пищевых аминокислот в клетки и в результате для компенсации активизируется распад в этих тканях белка. Такие воздействия необходимы в каких-то экстремальных ситуациях, но любое изменение функционирования под воздействием внешних условий, например, изменения температуры, ветра, дождя, требует небольшого напряжения. Практически все клетки организма имеют рецепторы, чувствительные к гидрокортизону.

По-видимому, с этими же целями глюкокортикоиды активизируют мобилизацию жира из жировых депо. Использование жиров в процессах энергетического обмена тормозит их накопление.

Кортизол устраняет все три симптома воспаления (покраснение, отёк, боль). Поэтому глюкокортикоиды называют противовоспалительными гормонами.

Глюкокортикоиды угнетают иммунитет, подавляя образование антител к чужеродным белкам. Это используется для кратковременного подавления иммунной системы при пересадке тканей для предотвращения реакции отторжения. Однако длительное применение этих гормонов может быть опасным, так как будут сглажены и симптомы инфекционного заболевания, их не удастся распознать сразу, и болезнь длительно будет разрушать организм, что опасно. В перспективе глюкокортикоиды можно было бы применять для лечения аутоиммунных нервно-психических заболеваний, но это направление требует специальных исследований.

Раньше считалось, что только минералокортикоиды жизненно необходимы. Однако удаление надпочечников у человека делает возможным выживание, если регулярно вводить кортизол. Без него смерть неизбежна.

Кортизол выделяется в парадоксальной фазе сна, что ведёт к усилению мозгового кровотока, потоотделения, желудочного сока. Введение глюкокортикоидов в нормальном бодрствующем состоянии вызывает изменения, соответствующие стрессу. Эти изменения известны по «триаде Селье» — сходным физиологическим и морфологическим изменениям организма при действии различных повреждающих агентов-стрессоров, в том числе и психических (гнев, страх, боль и т. п.), которые Г. Селье объединил в *общий адаптационный синдром*. Состояние, вызываемое чрезмерным воздействием на организм, назвали *стрессом*, а воздействие, которое это состояние вызывает, — *стрессором*. При стрессе корковый слой надпочечников разрастается и увеличивает секрецию кортикостероидов, а сами кортикостероиды расходуется и из надпочечников исчезают. Глюкокортикоиды активно выделяются на первой и второй стадиях стресса, т. е. на стадиях тревоги, когда организм только перестраивается, и резистентности, когда организм приспосабливается к действию стрессора и какое-то время может поддерживать жизнедеятельность за счёт имеющихся ресурсов. Стадия резистентности может быть довольно долгой, если последствия действия стрессора не превышают компенсаторных возможностей организма. В противном случае, несмотря на потенциальную возможность выживания, организм гибнет.

Случается, что организм не переносит физических или эмоциональных нагрузок, которые в других ситуациях переживаются достаточно легко. Замечено, что люди, спасшиеся на плотках после кораблекрушений, часто очень быстро погибали. Хотя на второй-третий день приходила помощь, их находили мёртвыми. От жажды в среднем погибают через семь дней, а от голода — через три и больше недель. От чего же гибли эти жертвы катастроф?! Ален Бомбар для изучения этого вопроса в одиночку пересёк Атлантический океан на небольшом плоту без продуктов. Через три месяца его живого подобрали у берегов Америки. Он пришёл к выводу, что потерпевшие кораблекрушение гибнут от эмоционального стресса, проще говоря, от страха. То же можно сказать и о людях в других стрессовых ситуациях: о больных, о готовящихся к операции, о потерявших близких людей, о подследственных и заключённых и т. п.

Длительное воздействие стрессора может приводить к истощению организма и развитию *болезни адаптации*. Многие профессии, требующие психологического напряжения, ведут к таким заболеваниям. Например, диспетчеры воздушного флота чаще страдают диабетом, язвами желудка и кишечника, гипертонией. По мнению Г. Селье, повреждающий эффект у них обусловлен гидрокортизо-

ном. Длительное воздействие этого гормона повышает чувствительность нейронов к повреждающим факторам, таким как пониженное кровяное давление. Длительное снижение давления уменьшает способность нервных клеток поглощать и метаболизировать глюкозу. В результате нейроны просто гибнут от голода.

В сетчатой зоне коры надпочечников вырабатываются мужские и женские половые гормоны — андрогены и эстрогены. До созревания половых желёз синтез этих гормонов в надпочечниках играет значительную роль. Затем половые гормоны начинают производить семенники и яичники. Тем не менее, надпочечники продолжают выделять половые гормоны: у мужчин 2/3 андрогенов синтезируется в семенниках, 1/3 — в надпочечниках. При старении, когда функционирование половых желёз прекращается, надпочечники остаются единственным источником небольших количеств половых гормонов. Причём преобладают андрогены, и у пожилых женщин появляются некоторые вторичные мужские половые признаки, например, слабо выраженная растительность на лице («усики»).

При недостаточности продукции коры надпочечников, например, при разрушении клеток коркового слоя, наблюдается *бронзовая болезнь*, или *болезнь Аддисона*, описанная ещё в 1855 г. Ранние признаки заболевания — бронзовая окраска кожи (откуда получило название заболевание), особенно на руках, шее, лице; ослабление сердечной мышцы; астения (повышенная утомляемость при мышечной и умственной работе). У таких больных страдает память, ослабевают концентрация внимания, иногда развивается депрессия. Затем у них теряется аппетит, появляется тошнота, рвота, снижается кислотность желудочного сока, повышается чувствительность к холоду и боли, снижается устойчивость к инфекциям. Больной худеет и, в конце концов, доходит до полного истощения и гибнет. Потемнение кожи возникает из-за усиленного синтеза пигмента меланина под воздействием других гормонов гипофиза, регулирующих выработку кортикостероидов коры надпочечников. Действовать регуляторам гипофиза не на что, но они получают сигнал о недостаточности кортикостероидов и продолжают усиленно выделяться. Эти же регуляторы действуют и на клетки, выделяющие меланин, что и ведёт к его усиленному синтезу и выделению. Бронзовая болезнь раньше возникала вследствие туберкулёза, сейчас чаще из-за воздействия на кору антител, ошибочно вырабатываемых собственной иммунной системой, т. е. заболевание возникает как аутоиммунное. Применение гормонов коры надпочечников поддерживает жизнь таких больных, и даже иногда позволяет им работать.

При отсутствии ферментов, необходимых для синтеза кортизола, возникает *адреногенитальный синдром*. Отсутствие кортизола стимулирует выделение гормонов-регуляторов гипофиза, которые должны были бы повысить синтез и выделение глюкокортикоидов, но ферментов для гидрокортизона нет. Поэтому усиливается синтез только других кортикостероидов и очень часто андрогенов. Если это происходит на ранних этапах развития, то у девочек, несмотря на нормальный генотип, формируется мужской фенотип. Реже такая гормональная перестройка происходит в зрелом возрасте. Тогда у женщины увеличивается клитор, уменьшаются молочные железы, происходит облысение и обволосение по мужскому типу.

Гиперфункция коры надпочечников может быть, например, при *гипернефроме* — опухоли надпочечника. При этом усиленно выделяются не только минералокортикоиды и глюкокортикоиды, но и половые гормоны, которые в норме образуются в очень незначительных количествах. Преобладают изменения по мужскому типу. При гипернефроме в детстве возникают выраженные изменения полового развития. Описаны случаи, когда у трехлетних или четырехлетних мальчиков вырастали борода и волосы на лобке. У взрослых женщин с развивавшейся гипернефромой прекращались менструации, появлялась борода и грубый мужской голос. Эти нарушения ликвидировало удаление опухоли.

Мозговой слой

Мозговое вещество надпочечников состоит из *хромаффинных клеток*, эмбриогенетически родственных симпатической нервной системе. Эти клетки встречаются и в других участках тела, относящихся к адреналовой системе, которую называют так за то, что она вырабатывает адреналин и близкие ему вещества.

Мозговое вещество выделяет катехоламины: 80% *адреналина* и 20% *норадреналина*. В нейронах норадреналин выделяется и действует как медиатор (см. 1.3.2.). Гормоны адреналин и норадреналин могут действовать на те же адренергические рецепторы, на которые действует норадреналин-медиатор. Эти гормоны действуют на все ткани организма (как и адренергические нейроны).

Адреналин усиливает расщепление гликогена и уменьшает его запасы в мышцах и печени. Гликоген мышц расходуется тут же в качестве источника энергии для их работы, а в печени гликоген преобразуется в более легко утилизируемый водорастворимый энергоноситель глюкозу, необходимую для той же работы. Адреналин вызывает также усиление и учащение сердечных сокращений, улучшает проведение возбуждения в сердце. Работоспособность скелетных мышц и сердца увеличивается. Под действием адреналина

изменяется активность гладкой мускулатуры: например, снижается тонус гладких мышц желудка и кишечника, сокращается радиальная мышца радиальной оболочки и зрачки расширяются, сокращаются гладкие мышцы кожи, поднимающие волосы (пилomotorы), и появляется «гусиная кожа», поднимаются волосы. Адреналин повышает возбудимость рецепторов сетчатки глаза, внутреннего уха, вестибулярного аппарата, что снижает пороги восприятия.

Действие норадреналина сходно с эффектами адреналина, но не идентично. В некоторых случаях влияние этих катехоламинов может быть противоположно. Норадреналин сокращает гладкую мышцу матки у крысы, адреналин расслабляет; норадреналин у человека повышает сопротивление крови в сосудах и артериальное давление в большей мере, чем адреналин.

Как видно действие катехоламинов мозгового слоя направлено на активизацию организма. Действительно, большое количество адреналина поступает в кровь при стрессе на стадии тревоги. Концентрация этого гормона может увеличиваться в 300 раз. Образующаяся под действием адреналина глюкоза необходима в первую очередь мозгу, который собственных запасов этого энергоносителя не имеет. Потребность в энергии у нейронов ЦНС при стрессе резко возрастает, что и поддерживается возросшими количествами глюкозы, доставляемыми кровью. Кроме того, адреналин выступает как промежуточное звено регуляции выделения кортикостероидов. Стрессор, воздействуя на надпочечники, вызывает выделение катехоламинов, которые с кровью попадают в гипоталамус и действуют на нейроны, продуцирующие гормоны-регуляторы. Эти гормоны-регуляторы с кровью достигают гипофиза, действуют на него, что приводит к выделению другого гормона, стимулирующего, в свою очередь, выделение глюкокортикоидов. Из этого описания следует, что катехоламины — первые гормоны, которыми организм отвечает на воздействие стрессора.

Таким стрессором может быть и эмоциогенный фактор, вызывающий страх или гнев. При обеих эмоциях регистрируется превышение уровня катехоламинов в крови. Однако введение катехоламинов само по себе, без воздействия стрессора, таких эмоций не вызывало. Тем не менее, искусственное повышение концентрации адреналина в крови может понизить порог агрессивной реакции.

1.4.3. Щитовидная железа и ее гормоны

Щитовидная железа — непарный орган у млекопитающих, расположенный в средней области шеи, под гортанью на передней по-

верхности трахеи. У многих животных по форме она напоминает подкову. У человека она состоит из двух долей, соединённых перешейком (рис. 1.9).

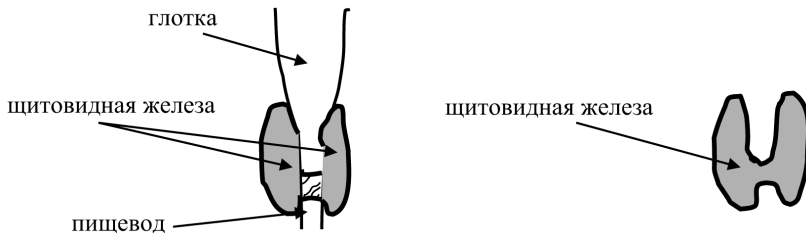


Рис. 1.9. Расположение (слева) и схема строения (справа) щитовидной железы

Масса щитовидной железы значительно колеблется у различных людей, а у одного и того же человека она зависит от его физиологического состояния и возраста. Железа построена из множества микроскопических пузырьков — *фолликулов*. Фолликулы заполнены полужидкой коллоидной массой, а стенки пузырьков состоят из эпителиальных клеток. Щитовидная железа очень хорошо снабжается кровью: у человека количество крови, протекающее через железу за минуту, в три—семь раз превышает её массу.

В щитовидной железе содержится йод, входящий в состав гормонов этой железы. Йод переносится в клетки железы против градиента концентрации благодаря «йодному насосу». При недостатке йода, необходимого для синтеза гормонов щитовидной железы, её ткань разрастается и возникает зоб. Йод, запасаемый железой, образует комплекс с белком *тиреоглобулином*, который выделяется из эпителиальных клеток внутрь фолликулов и накапливается там. Тиреоглобулин может сохраняться несколько месяцев. При гидролизе из этого белка образуются два главных активных гормона щитовидной железы: *трийодтиронин*, содержащий три атома йода (поэтому его обозначают как T_3), и *тетрайодтиронин* (T_4) или *тироксин*. Эффективность трийодтиронина выше, чем тирокина, но содержание его в крови в 20 раз ниже.

Практически все клетки организма чувствительны к воздействию гормонов щитовидной железы, *тиреоидных гормонов*. Эти гормоны, во-первых, регулируют обмен веществ, во-вторых, регулируют процессы роста и развития.

T_3 и T_4 повышают интенсивность обмена, усиливают потребление кислорода, увеличивают чувствительность клеток к норадреналину,

в клетках усиливается выработка АТФ, интенсифицируется метаболизм белков, жиров и углеводов, что сопровождается выделением тепла. Эта интенсификация обмена развивается постепенно и занимает до 24–48 ч, а максимума достигает через 12 дней. Введение *трийодтироксусной кислоты* ведёт к немедленной активизации обмена. Это позволяет предполагать, что она и является активным началом интенсификации обмена, а трийодтиронин — её предшественник.

Тиреоидные гормоны во взаимодействии с соматотропными гормонами стимулируют рост тела и развитие всех систем организма, особенно нервной системы. Эти эффекты развиваются ещё медленнее.

При гиперфункции щитовидной железы — *гипертиреозе* — организм становится чувствителен к недостатку кислорода, плохо переносит духота и большие высоты. На выполнение обычной и любой другой работы расходуется больше энергии, чем в норме. Теплообразование избыточное. В результате испытывается перегрев и быстрое утомление уже при небольших физических нагрузках. Усиленный расход энергии восполняется за счёт повышенного распада гликогена в печени и мышцах и усиленного окисления жиров. Всё это ведёт к обычному при гипертиреозе исхуданию.

Ускоренное развитие организма при гипертиреозе в детстве приводит к одному из вариантов гигантизма.

При гипертиреозе, возникающем в зрелом возрасте, развивается *Базедова болезнь*, описанная в 60-х годах XIX века Базедовым и Гревсом. Поскольку заболевание обусловлено токсическим действием гормонов щитовидной железы, это заболевание также называется *тиреотоксикозом*. Характерные признаки болезни — увеличение размеров щитовидной железы (базедовический зоб), пучеглазие (экзофтальм), учащение сердцебиений, повышение основного обмена и температуры тела, исхудание на фоне повышенного потребления пищи и чрезвычайная раздражительность. Могут развиваться половые расстройства. При слабо выраженном гипертиреозе ряд признаков базедовой болезни отсутствует: нет пучеглазия, исхудания, заметного на глаз и даже на ощупь зоба, нет резко выраженной раздражительности. Сохраняется усиленный обмен, его резкое усиление при работе и очень медленное снижение обмена после её прекращения (медленное «остывание»), увеличение сердцебиений и повышенное содержание йода в крови. У больных усилены сухожильные рефлексы, иногда наблюдается тремор. Они отличаются живостью, непоседливостью, а часто и несдержанностью поведения. После удаления части увеличенной железы и вследствие этого уменьшения выработки и поступления в кровь её гормонов явления гипертиреоза уменьшаются или даже

исчезают полностью. Помимо хирургического лечения можно воздействовать на клетки железы фармакологически, угнетая синтез соответствующих гормонов.

При *гипотиреозе* — недостаточности функции щитовидной железы — в детском возрасте развивается *кретинизм*. Характерные признаки заболевания — задержка роста и нарушение пропорций тела, задержка полового и психического развития, вплоть до полной идиотии. Для внешнего облика кретина характерен открытый рот с высунутым языком, который резко увеличен и не помещается в полости рта. Если заболевание обнаружено в раннем возрасте, то с ним можно бороться постоянным введением тиреоидных гормонов. При задержке лечения последствия будут необратимы.

Развитие гипотиреоза во взрослом состоянии ведёт к *миксидеме*. При этом заболевании обмен снижается на 30—40%, вес тела увеличивается за счёт главным образом тканевой жидкости. Развивается слизистый отёк тканей («миксидема» в переводе с латинского означает «слизистый отёк»). Ухудшается память, возникает медлительность мышления и речи, апатия, одутловатость лица и тела, нарушение половых функций (у женщин прекращаются менструации), снижение температуры тела. Признаки миксидемы сопутствуют кретинизму.

При недостатке йода в продуктах питания также возникает гипотиреоз вследствие невозможности синтезировать достаточное количество гормонов. Железа для компенсации этого дефекта разрастается, количество фолликулов в ней увеличивается, но функция остаётся сниженной. Образуется так называемый эндемический зоб. Он характерен для жителей горных районов и встречается в Швейцарии, Норвегии, на Урале, Кавказе, Памире, Тянь-Шане. В таких областях к обычной поваренной соли и питьевой воде стали добавлять немного йодистого калия, благодаря чему количество людей с эндемическим зобом значительно уменьшилось. Отмечено, что даже небольшой гипотиреоз вследствие недостатка йода ведёт к статистически значимому ухудшению умственных способностей (IQ). Поэтому, по мнению многих врачей, применение йодированной соли имеет стратегическое значение для нации. В СССР, например, вся соль была йодированной.

1.4.4. Гипофиз и его гормоны

Гипофиз (*нижний мозговой придаток* или *питуитарная железа*) расположен в основании черепа в турецком седле основной кости и анатомически связан с дном третьего желудочка мозга ножкой. Ги-

пофиз — железа размером с вишню и массой не более 500 мг — как бы висит под мозгом на этой ножке.

Гипофиз, внешне представляющий из себя единое образование, состоит из трёх долей — передней, промежуточной (средней) и задней, каждая из которых является самостоятельной железой внутренней секреции (рис. 1.10.). Передняя и средняя доли обильно снабжаются кровью через сосуды и капилляры. Они объединяются в *аденогипофиз*. Задняя доля богато снабжена нервными волокнами — это *нейрогипофиз*. К нейрогипофизу относится и *срединное возвышение* на границе между гипофизом и остальным мозгом, расположенное практически в ножке (см. рис. 1.10.).

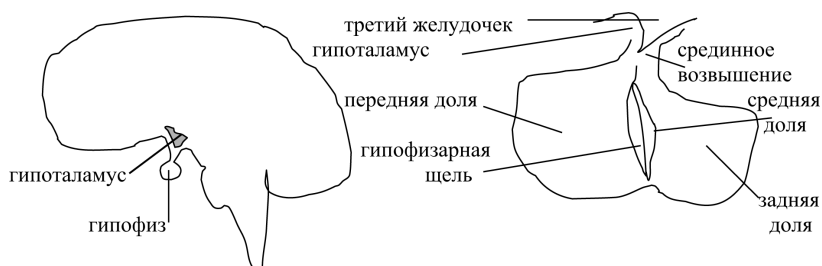


Рис. 1.10. Схема расположения гипофиза и гипоталамуса (слева) и строения гипофиза (справа)

Аденогипофиз

Передняя доля состоит из функционально и структурно различных клеток, секретирующих гормоны-регуляторы пептидной природы. Они регулируют активность других эндокринных желёз. В свою очередь аденогипофиз контролируется гормонами гипоталамуса также пептидной природы. Гормоны передней доли «тропные», т. е. имеют железу-мишень. Обычно эти гормоны синтезируются в неактивной форме, в виде предшественника, и только по мере необходимости от их молекул отсоединяются защитные группировки, и они превращаются в биологически активные вещества.

Гормон роста (соматотропный гормон или соматотропин) стимулирует рост молодых организмов.

Этот гормон достаточно видоспецифичен. Соматотропины человека, обезьяны, лошади, быка и свиньи достаточно отличаются друг от друга по молекулярному весу и аминокислотному составу, но вызывают увеличение роста у молодых крыс; гормоны же быка и свиньи мало влияют или совсем не влияют на рост обезьяны и человека. Соматотропин человека и высших обезьян действует на

низших обезьян, а гормон низших обезьян на человека не влияет. Можно предполагать, что соматотропин действует только «вниз», но не «вверх» по эволюционной лестнице.

Под влиянием гормона у детей происходит ускорение роста, а при недостаточной функции гипофиза — задержка роста. Гормон действует на рецепторы в тканях. Непосредственное ускорение роста опосредуется специальными *иммуноподобными факторами роста*. Естественно соматотропин влияет на метаболизм — ускоряет белковый и нуклеиновый синтез, в связи с чем уменьшает содержание аминокислот в крови. Повышается расход энергии, что проявляется в усилении обмена углеводов и жира. Для этого требуется также гормон инсулин. Исключение из пищи углеводов или оперативное удаление поджелудочной железы тормозит действие гормона роста. В норме же соматотропин усиливает секрецию инсулина у молодых животных.

Соматотропный гормон выделяется непрерывно на протяжении всей жизни, но наиболее интенсивно он секретируется в «переходный» период, в 14—15 лет. В течение суток гормон выделяется, пульсируя, каждые 3—5 ч. Максимальное количество гормона поступает в кровь во время сна — через 60—90 мин. после засыпания. За ночь выделяется около 70% суточной дозы.

Изменения, наблюдаемые при нарушениях функции этого гормона, зависят от возраста, в котором возникает такая патология. Дисфункция может быть обусловлена: 1) нехваткой гормона, 2) нехваткой рецепторов к гормону, 3) нехваткой иммуноподобного фактора роста. При любой недостаточности функции этого гормона в раннем детстве резко задерживается рост, и человек на всю жизнь остаётся карликом (*гипофизарный карликовый рост*). Признаки заболевания проявляются в двух-трехлетнем возрасте. Телосложение этих людей относительно пропорционально, однако стопы и кисти малы, пальцы малы, окостенение скелета запаздывает, половые органы недоразвиты, вторичные половые признаки выражены слабо, волосы тонкие, мягкие и шелковистые, как у детей. Такие люди плохо переносят инфекции и часто умирают молодыми. Карлики мужского пола часто импотенты, а карлики женского пола стерильны, т. е. неспособны к зачатию. Тем не менее, африканские пигмеи размножаются. У них выработка гормона находится в пределах нормы, но из-за наследственной мутации не вырабатывается один из иммуноподобных факторов роста.

Умственное развитие карликов обычно нормальное, память — обычная, но отмечаются эмоциональный инфантилизм, незрелость суждений.

При избыточной продукции соматотропина в раннем возрасте развивается гигантизм (*гипофизарный гигантизм*), при котором рост человека достигает 250 см, вес тела — более 180 кг. Рост продолжается до половой зрелости, когда происходит окостенение хрящевых зон роста и рост прекращается. Несмотря на рост великана, такие люди получают инвалидность. При их чрезмерном весе скелет и сердечно-сосудистая система испытывают избыточную нагрузку и быстро изнашиваются. Этим гигантам трудно самостоятельно передвигаться на большие расстояния, пользоваться обычным транспортом, мебелью, им нужна особая обувь и одежда. Иные размеры вносят в их жизнь массу непривычных и неожиданных для нас проблем, что само по себе уже является психологическим фактором, сопровождающим заболевание.

В газете «Московский комсомолец» за 5 марта 2004 г. описана судьба одного из таких великанов. В подростковом возрасте ему пытались удалить гипофиз, но обе трепанации получились неудачными. Случайно оказавшись в одном автобусе с баскетболистами, 17-летний сельский паренёк вошёл в профессиональный спорт. Но звездой так и не стал. Поздно. Да и рост мешал передвигаться по площадке. Из-за болезни, которая вообще запрещала заниматься спортом, он был вынужден перейти из ленинградского «Спартак» в куйбышевский «Строитель». А болезнь прогрессировала, и повышенные физические нагрузки совсем вытолкнули его из спорта и уложили теперь уже бывшего профессионального спортсмена на койку. Теперь он редко выходит даже из дома, у него сильно искривлён позвоночник, ему трудно сидеть, в основном он лежит.

Избыточная продукция гормона роста у взрослых (это чаще бывает вследствие доброкачественной опухоли — аденомы гипофиза) не ведёт к увеличению роста. Он уже завершён. Увеличиваются те части тела, которые ещё могут расти: это хрящевая ткань — пальцы рук и ног, кистей и стоп, носа, ушей, нижней челюсти, зубов, языка, органов грудной и брюшной полости (печени, почек, желудка). Масса сердца может увеличиваться в четыре раза и достигать 1,3 кг против 0,3 кг в норме. Это заболевание называется *акромегалией*. У этих больных часто отмечается недостаточность поджелудочной железы и сахарный диабет.

Как при акромегалии, так и при гипофизарном гигантизме наблюдается недостаточность секреторной функции и половых желёз.

Гонадотропные гормоны (гонадотропины) регулируют активность половых желёз. *Фолликулостимулирующий гормон* у самок ускоряет развитие и созревание в яичниках фолликулов (см. 1.4.1.), секретирующих эстрогены, а у самцов ускоряет развитие семенных канальцев, где происходит сперматогенез, интенсифицирует сам

сперматогенез и активизирует развитие предстательной железы. Этот гормон особенно важен в период полового созревания мальчиков, когда он включает сперматогенез, который потом сдерживается на требуемом уровне с помощью тестостерона и этого гормона.

Лютеинизирующий гормон стимулирует развитие внутрисекреторных элементов в семенниках и яичниках, усиливая образование половых гормонов. Он определяет в яичнике овуляцию и образование на месте лопнувшего граафова пузырька (созревшего фолликула) жёлтого тела.

Ряд патологий сопровождается недостаточностью гонадотропинов. Например, при *нервной анорексии* люди, преимущественно девочки-подростки, желая похудеть, добровольно отказываются от пищи и подвергают себя повышенным физическим нагрузкам. После приёма пищи они принимают слабительное, вызывают рвоту. При этом наблюдаются глубокие нарушения психики. Некоторые исследователи относят нервную анорексию к определённой стадии шизофрении. При нервной анорексии как следствие нарушения секреции ряда гормонов, в частности фолликулостимулирующего и лютеинизирующего, развивается патология половых желёз.

Снижение секреции этих гормонов наблюдается и у девушек, подвергающих свой организм значительным физическим нагрузкам в подростковом и пубертатном возрасте, чаще всего у спортсменов и начинающих балерин и танцовщиц.

Секрецию гонадотропинов снижает и употребление марихуаны (см. 4.2.4.). У женщин, употребляющих марихуану, нарушается менструальный цикл, а у мужчин снижается уровень тестостерона и уменьшается количество спермы. Эти патологические изменения исчезают только через четыре-шесть месяцев после прекращения употребления наркотика.

Секреция гонадотропинов снижается также под действием длительного стресса.

Секреция этих гормонов может возрасти раньше обычного периода полового созревания при возникновении опухоли переднего гипофиза. Тогда у восьми-девятилетних детей развиваются вторичные половые признаки: у девочек увеличиваются молочные железы, происходит оволосение лобка, появляются циклические менструации; у мальчиков увеличивается мышечная масса, ломается голос, происходит оволосение тела.

Пролактин, или *лютеотропный гормон*, — пептид, стимулирующий выработку молока молочными железами, уже подвергшимися действию эстрогенов и других гормонов, а также стимулирующий развитие жёлтого тела и опосредующий включение и реализацию

инстинкта заботы о потомстве. Удаление гипофиза прекращает лактацию, а введение пролактина усиливает её у кормящих самок и вызывает небольшое отделение молока у не кормящих половозрелых самок и даже у самцов, которым предварительно вводили женские половые гормоны. Помимо молочных желёз пролактин имеет рецепторы в яичниках, плаценте, матке, семенниках, простате, иммунных клетках, мозге, печени. В норме усиленная секреция пролактина наблюдается при акте сосания (при раздражении соска), при физических нагрузках, при стрессе, у женщин — при половом акте и во время беременности.

Действие *тиреотропного гормона (тиреотропина)* направлено на щитовидную железу (см. 1.4.3.). Этот белок приводит к увеличению числа клеток железы и стимулирует её продукцию. Недостаточная активность гипофиза ведёт к недоразвитию щитовидной железы, а чрезмерная активность и избыток тиреотропина — к её разрастанию. В последнем случае возникают симптомы, напоминающие базедову болезнь. Выделение тиреотропина усиливается при охлаждении организма: активация обмена приводит к повышению теплообразования и согреванию. При повторном охлаждении стимуляция секреции гормона происходит при действии сигналов, предшествовавших предыдущему охлаждению, т. е. по условнорефлекторному принципу. Следовательно, включение выделения тиреотропного гормона гипофизом участвует в механизме тренировки и закалывания.

Адренокортикотропный гормон (кортикотропин, АКТГ) — полипептид, вызывающий разрастание пучковой и сетчатой зон коры надпочечников (см. 1.4.2.) и усиливающий синтез их гормонов. Гормональный эффект, по-видимому, обеспечивается фрагментом АКТГ₁₋₂₄, а остальная часть молекулы биологически неактивна. Сейчас выделены отдельные пептиды — фрагменты АКТГ с той или иной психотропной активностью. Выброс самого кортикотропина в кровь усиливается при всяких стрессовых ситуациях; под его воздействием начинают усиленно выделяться кортикостероиды. АКТГ выбрасывается в кровь постоянно, но его уровень зависит, в частности, от времени суток и подчиняется внутренним биологическим часам. У человека больше всего кортикотропина в крови утром перед и во время пробуждения.

АКТГ и даже один его фрагмент АКТГ₄₋₁₀ может проникать в мозг и усиливать селективное внимание, позволяющее выбирать наиболее биологически значимый фактор из многих, стимулирует запоминание, может улучшать настроение и обладает антидепрессивным действием. Эти воздействия на ЦНС по механизму не связаны с основным гормональным эффектом кортикотропина, с его воздействием на кору надпочечников. Однако этот нейротропный эффект и гор-

мональное действие АКТГ взаимодополняют друг друга, оба они направлены на мобилизацию резервов в экстремальных условиях.

Нерегулируемое повышение АКТГ, например, при доброкачественной микроопухоли гипофиза, приводит к возрастанию секреции гормонов коры надпочечников — *синдрому Кушинга*. Главные симптомы — ожирение, повышенное артериальное давление, лунообразное лицо с багровым румянцем, кровоподтёки. Часто наблюдаются нарушения психики: расстройства сна, раздражительность, эмоциональная неустойчивость, депрессии вплоть до суицидальных попыток.

Средняя доля гипофиза вырабатывает *меланоцитстимулирующий гормон (МСГ)*, или *интермедин*. Это пептид, последовательность аминокислот в нём идентична участку АКТГ. Весьма вероятно, что интермедин образуется из АКТГ. Одна из основных функций МСГ — стимуляция синтеза *меланина*, тёмного пигмента в клетках кожи и некоторых других тканях. В результате кожа темнеет, как это происходит при загаре. Меланин обеспечивает более тёмный цвет кожи у лиц южноевропейских национальностей, монголоидной и негроидной рас. У людей меланин выполняет функцию экрана, защищающего организм от вредного воздействия ультрафиолета. Такое экранирование производится при ярком свете и в сетчатке: клетки чёрного пигментного слоя выпускают псевдоподии и защищают орган зрения от чрезмерного раздражения.

У амфибий и у некоторых рыб этот гормон вызывает расширение пигментных клеток — меланофоров, что также ведёт к потемнению кожи, но не вследствие синтеза нового пигмента, а из-за более широкого распределения уже имеющихся в протоплазме этих клеток пигментных зёрнышек и приспособления окраски покровов тела к цвету окружающей среды.

Помимо экранирования меланин связывает в коже опасные вещества, образующиеся под воздействием солнечной радиации. Этот пигмент регулирует секрецию других гормонов. МСГ, воздействуя на уровень меланина, косвенно также участвует в этих процессах.

Интермедин влияет на работу ЦНС. Гормон и его фрагменты, общие с АКТГ, способны стимулировать внимание, кратковременную память, активизировать положительные эмоции.

Секреция МСГ регулируется через нервную систему действием света на сетчатку глаза.

Нейрогипофиз

В задней доле гипофиза, состоящей из клеток *питуицитов*, напоминающих глиальные, синтеза гормонов не происходит. Эти клетки

иннервируются аксонами гипоталамуса, по которым к питуицитам из *супраоптического* и *паравентрикулярного ядер* доставляются гранулы с гормонами. Нейрогипофиз — это лишь место, в котором эти гормоны переходят в кровь. Поэтому, строго говоря, эта часть гипофиза отдельной железой не является. Её объединяют с гипоталамусом в гипоталамо-гипофизарную систему. В более широком понимании в эту систему включают также гормоны гипоталамуса, регулирующие синтез и выделение гормонов аденогипофиза, либерины и статины, и сами гормоны передней доли гипофиза, рассмотренные выше.

Из нейрогипофиза в кровь выделяются два основных гормона, также представляющих из себя пептиды. *Антидиуретический гормон (АДГ, вазопрессин)* воздействует на почки, усиливая обратное всасывание воды из мочи собирательными трубками, что уменьшает диурез (продукцию мочи) и потери жидкости организмом. В больших концентрациях вазопрессин действует на мышцы стенок артерий, сосуды сужаются, что вызывает повышение давления (отсюда второе название гормона: «вазопрессин» — сужающий сосуды). Выделение гормона особенно возрастает при больших кровопотерях, когда давление падает до минимальных пределов.

При недостаточной секреции АДГ из-за опухолей мозга, черепно-мозговых травм, менингитов развивается *несахарный диабет (несахарное мочеизнурение)*. При этом выделяется очень большое количество не содержащей сахара мочи (иногда десятки литров в сутки) и испытывается сильная жажда. Без АДГ в процессе мочеобразования невозможно поглотить обратно жидкость.

Второй гормон нейрогипофиза — *окситоцин*. Он действует в основном на гладкие мышцы матки и мышцы, окружающие протоки молочных желёз и семенников. К концу беременности продукция гормона возрастает, мышцы сокращаются и продвигают плод к шейке матки и влагалищу — начинаются роды. После родов выделение гормона уменьшается. При недостатке окситоцина роды невозможны. Этот синтетический гормон применяют для искусственной стимуляции родов. Активация синтеза и выделения окситоцина возобновляется при сосании груди: раздражение соска возбуждает гипоталамические нейроны, ответственные за синтез и выделение этого пептида, которое продолжается пока осуществляется сосание, т. е. пока не иссякнет молоко. У мужчин окситоцин выделяется во время полового акта. Гормон стимулирует гладкие мышцы семенных протоков, обеспечивая продвижение по ним семенной жидкости.

Как вазопрессин, так и окситоцин обладают выраженным психотропным действием. АДГ стимулирует когнитивные процессы. В очень малых дозах как он, так и некоторые его фрагменты, не обладающие гормональными эффектами, характерными для вазопрессина, ускоряют обучение, замедляют забывание и восстанавливают память после тяжёлых травм. В этом отношении окситоцин — антагонист вазопрессина. Он ухудшает обучение и память. Нейротропное действие этих пептидов и их пептидных фрагментов может оказываться эндокринно, так как эти соединения выделяются в самом мозге и для проникновения через гематоэнцефалический барьер, через который белки и пептиды обычно не проникают, какого-то специального механизма, переносчика не требуется.

1.4.5. Гипоталамус и его гормоны

Помимо вазопрессина и окситоцина (см. 1.4.4.), которые синтезируются в *гипоталамусе*, подбугорной области промежуточного мозга (рис. 1.10.), и только выделяются в гипофизе и поэтому могут считаться гормонами гипоталамуса, эта структура секретирует также *либерины*, стимулирующие выделение гормонов гипофиза, и *статины*, тормозящие их выделение. У каждого гипофизарного гормона есть свой либерин и свой статин. Гипоталамус регулирует активность гипофиза, а гипофиз — активность других эндокринных желёз.

Либерин АКГГ — *кортиколиберин*. Уровень этого гормона определяется внутренними биологическими часами. Помимо регуляции уровня кортикотропина, кортиколиберин оказывает непосредственное действие на функции мозга. Этот гормон стимулирует эмоциональную и моторную активность, повышает тревожность, подавляет пищеводобывательное и половое поведение, стимулирует когнитивные процессы, в частности улучшает обучаемость, т. е. так же влияет на нервные и психические процессы, как и регулируемый им АКГГ. Снижение уровня кортиколиберина в мозге отмечено при болезни Альцгеймера.

Либеринот тиреотропного гормона является *тиреолиберин*. Это трипептид, т. е. пептид, состоящий всего из трёх аминокислот. Он также помимо основного гормонального эффекта оказывает психотропное действие: активизирует эмоциональность и повышает уровень бодрствования, подавляет аппетит, смягчает депрессию, учащает дыхание, обладает антиамнестическим действием. Как

видно, все эти эффекты направлены на решение тех же задач, что и гормоны щитовидной железы (см. 1.4.3), выброс которых тиреолиберин стимулирует. Избыточная продукция тиреолиберина ведёт к гипертиреозу.

Люлиберин является либерином гонадотропных гормонов гипофиза. Этот декапептид (пептид, состоящий из 10 аминокислот), как и другие либерины гипоталамуса, также обладает самостоятельной психотропной активностью, однонаправленной с действием гонадотропинов (см. 1.4.4.): он активизирует половое поведение, повышает эмоциональность, улучшает обучаемость и память. Недостаток люлиберина, как и нехватка гонадотропных гормонов, наблюдается при нервной анорексии у девочек-подростков и при употреблении марихуаны.

Образование соматотропного гормона стимулирует *соматолиберин*. Тормозит секрецию гормона роста *соматостатин*. Их выделение также регулируется множеством нервных и химических факторов.

Секрецию пролактина активизирует открытый в 1999 г. *пролактолиберин*, а роль статина играет непептидный медиатор дофамин, который выбрасывается дофаминергическими нейронами в кровь в срединном возвышении и оттуда доставляется к *лактотрофным клеткам* гипофиза, где синтезируется пролактин.

Либерином меланоцитстимулирующего гормона является кортиколиберин, т. е. этот пептид — общий либерин для меланоцитстимулирующего и адренокортикотропного гормонов. Синтез и выделение меланоцитстимулирующего гормона тормозится трипептидом *меланостатином*. Помимо основного гормонального действия он также мощный активатор эмоциональности и двигательной активности, обладает антидепрессивными свойствами и применяется для лечения болезни Паркинсона, связанной с разрушением дофаминергических нейронов (см. 1.3.3.).

1.4.6. Эпифиз и его гормоны

Эпифиз (*верхний мозговой придаток*, или *шишковидная железа*) расположен между передними буграми четверохолмия над третьим мозговым желудочком. Его масса — 170 г. С мозгом он соединён полый ножкой, в которую заходит карман желудочка. Этот участок мозга труднодоступен и поэтому мало изучен. Видимо из-за этого и из-за центрального местоположения эпифиз считали средоточием духа. Декарт спорил по этому поводу с Галлером — первый действи-

тельно считал железу вместилищем души, а второй полагал, что она слишком мала для этого. Вольтер писал, что эпифиз — это вожжи для управления большими полушариями, а Мажанди полагал, что этот орган — клапан для регуляции тока цереброспинальной (спинномозговой) жидкости. До сих пор некоторые религиозные направления помещают в эту железу «светоч духа». Э.Р. Мулдашев в книге «От кого мы произошли?» (2004) пишет про шишковидную железу, спрятанную «глубоко в недрах мозга», как про рудимент, оставшийся нам, современным людям, от наших предков. А когда-то это образование якобы существовало в виде «третьего глаза», и об этом как будто говорят данные эмбриологии. «Третий глаз», мол, был органом биоэнергии, и с его помощью можно было воздействовать на болезни, гравитацию, т. е. двигать предметы взглядом, передавать мысли на расстояние и т. п.

Действительно, эпифиз светочувствителен. Через него режим освещённости влияет на суточный (циркадный) ритм у пресмыкающихся, у которых свет проникает через кожу и тонкую кость черепа в мозг и доходит до эпифиза. У этих животных образуется даже специальное теменное отверстие в черепе над железой, а кожа в этом месте лишена пигментации. Возникает так называемый «теменной глаз». У млекопитающих, в том числе и у человека, эпифиз также регулирует циркадные ритмы. В него постоянно поступает информация о степени освещённости окружающей среды.

Эпифиз выделяет гормон *мелатонин*, химически сходный с медиатором серотонином (см. 1.3.4.). Уровень гормона увеличивается на свету и уменьшается в темноте. Это не связано с фоторецепцией глазами, так как изменения содержания гормона в зависимости от освещённости отмечены и у слепых. Тем не менее этот гормон вместе с нейрофизиологическими факторами, в частности влияниями некоторых ядер гипоталамуса, участвует в регуляции суточных ритмов, в том числе и в ритмической секреции некоторых гормонов.

Мелатонин — антагонист меланоцитстимулирующего гормона, вызывающего потемнение кожи за счёт стимуляции синтеза тёмного пигмента меланина. Мелатонин вызывает обратные эффекты: под его воздействием в темноте кожа светлеет, а чувствительность фоторецепторов в сетчатке повышается.

Мелатонин оказывает тормозное действие на те эндокринные железы, которые секретируют гормоны, активирующие обмен веществ и стимулирующие рост: тиролиберин, люлиберин, тироксин, инсулин, гормоны коры надпочечников, половые гормоны. В частности,

выделение мелатонина уменьшается при половом созревании, что стимулирует замыкание системы «гипоталамус — гипофиз — половые железы». Большое количество этого гормона задерживает половое развитие, а возрастание его количества в половозрелом возрасте тормозит половые функции, в частности, ведёт к уменьшению размеров яичников и тормозит менструальные циклы («эстральные циклы» у животных). Возможно, с антигонадотропным эффектом мелатонина отчасти связана сезонная половая активация: у большинства животных половое поведение активизируется весной при удлинении дня, когда этого гормона, тормозящего функции половых желёз, становится меньше.

Мелатонин оказывает седативное действие на психические функции. Увеличение его количества коррелирует с депрессией. Это особенно заметно у тех, кто вынужден изменить естественный режим сна и бодрствования, — работать, бодрствовать в тёмное время суток и отдыхать, спать в светлое.

Это касается видов, ведущих дневной образ жизни. Ночных животных этот гормон активировал (у крыс и мышей мелатонина больше ночью).

Можно было бы ожидать отрицательной корреляции между уровнем мелатонина и обучаемостью, памятью. В последнее время обнаружена необходимость роста нейронов при консолидации. Торможение такого роста после обучения ведёт к амнезии или, по крайней мере, к худшему запоминанию. Поскольку мелатонин также тормозит процессы роста, постольку можно предполагать, что он будет тормозить и фиксацию памятного следа. Между тем консолидация, как считают многие, происходит именно во сне, когда уровень мелатонина повышен. Может быть, мелатонин тормозит действие гормона роста, но не влияет на фактор роста нервов? Пока вопрос о соотношении мелатонина и когнитивных процессов остаётся открытым.

По-видимому, угнетая рост тканей, мелатонин может тормозить и рост опухолей.

В высоких нефизиологических дозах этот гормон проявляет анальгетические и противосудорожные свойства.

Сходными свойствами обладает вытяжка из эпифиза крупного рогатого скота. Будучи очищенной от мелатонина она используется в качестве лекарственного препарата эпиталамина.

Нарушения функций этой железы редки. При её опухоли механически закупоривается канал, соединяющий третий и четвёртый желудочки мозга. В результате повышается внутричерепное давление. Ухудшается зрение, иногда — слух.

1.5. Гематоэнцефалический барьер

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) — это морфофункциональная система, отделяющая нервную систему от других тканей организма. Из-за этого барьера состав плазмы крови и межклеточной жидкости в организме отличается от состава цереброспинальной жидкости и межклеточной жидкости мозга. ГЭБ ограничивает свободный обмен между кровью и мозгом, регулируя и сохраняя постоянство его внутренней среды. Это необходимо для нормального функционирования нервных тканей — жёсткого сохранения постоянного ионного состава для генерации и проведения импульса, для синаптических процессов.

Морфологически барьер образуется несколькими слоями клеток (рис. 1.11.). Это прежде всего клетки сосудов — *эндотелиальные клетки* капилляров. Эти клетки плотно соединены между собой и образуют непрерывный барьер. Капилляры окружены базальной мембраной и глиальными клетками. На периферии аксоны окружены шванновскими клетками, образующими миелиновую оболочку, в ЦНС — астроцитами. Они также выполняют барьерные функции, фильтруя вещества, входящие в нервную клетку и выходящие из неё. Таким образом каждое вещество, например, проходящее из плазмы крови в нейрон, должно преодолеть базальную мембрану и пять клеточных мембран: внутреннюю стенку капилляра (1), его наружную стенку (2), наружную по отношению к мозгу мембрану астроцита (3), внутреннюю мембрану глиальной клетки (4), мембрану нейрона (5).

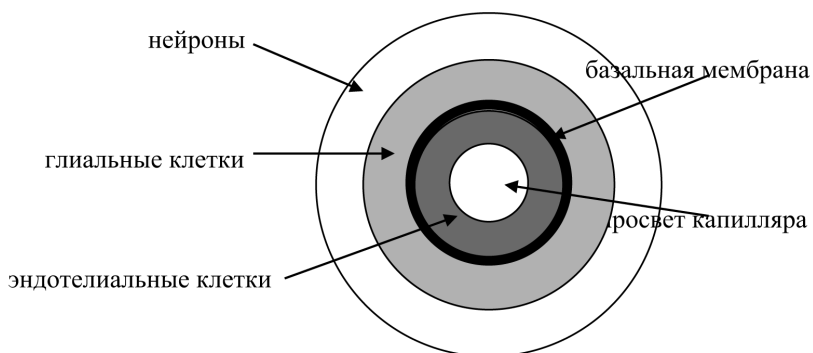


Рис. 1.11. Схема строения гематоэнцефалического барьера

Через барьер проходят только небольшие молекулы. Для белков, пептидов, большинства аминокислот ГЭБ непроницаем. Однако он

пропускает в мозг незаменимые аминокислоты и жирные кислоты. Через барьер свободно проходят вода, ионы, глюкозы, CO_2 и O_2 . Проницаемость барьера меняется в зависимости от потребностей и функционального состояния организма. Дифференцированно изменяется проницаемость и отдельных структур мозга: в каких-то отделах она может повышаться к одним веществам и понижаться к другим, в других отделах этого может не происходить или могут даже наблюдаться обратные изменения.

Не все отделы нервной системы обладают одинаковой проницаемостью. Так, например, обонятельные хеморецепторы представляют собой видоизменённые нейроны, и их отростки-аксоны тянутся из слизистой носа прямо в мозг. Поэтому вещество, попавшее на слизистую носа, должно преодолеть всего одну мембрану, а не пять. Если это вещество всосётся обонятельным хеморецептором, то оно с аксонным транспортом может быть доставлено уже непосредственно в подкорковые структуры.

Большей проницаемостью обладает гипоталамус, синтезирующий гормоны-пептиды. Некоторые из них выделяются прямо в кровь, и барьер здесь для них неуместен. Но и в этом уязвимом месте ГЭБ проницаем только для избранных молекул.

ГЭБ при некоторых патологиях препятствует лечению. Так, при инфекционных заболеваниях барьер, не пропуская антибиотики в ЦНС, не допускает и уничтожение возбудителя в ней путём обычного приёма лекарств в виде таблеток или уколов, т. е. введений в кровь. Приходится преодолевать часть барьера путём пункций в позвоночный канал или непосредственных введений лекарства в мозг, что, конечно, технически значительно сложнее.

Из-за барьера часто невозможно применение противоопухолевых препаратов, не проходящих через ГЭБ.

Барьерные функции ставят самостоятельную транспортную задачу перед фармакологами — провести через ГЭБ известное средство, биологически активное на других тканях, создав новый препарат, в отличие от известного лекарственного средства проходящий через барьер. О таких способах подробнее будет сказано в следующем разделе.

Особенности развития ГЭБ приводят к возникновению нарушений, специфических именно для мозга, к *аутоиммунным заболеваниям*, когда собственная иммунная система воспринимает свой организм или какую-то его часть, в данном случае нервную систему, как чужую ткань, и начинает с ней бороться, формируя против этой части организма антитела. Дело в том, что ГЭБ созревает и закрывается раньше иммунной системы, и когда созревает последняя,

«знакомясь» со своими белками, чтобы против них не вырабатывать антитела, барьер уже закрыт и создаваемые антигены собственной иммунной системы не встречаются со специфическими макромолекулами, с белками и пептидами собственной нервной системы. Эти макромолекулы не запечатлеваются в иммунологической памяти собственной иммунной системы, и впредь собственная система управления будет восприниматься своей же системой защиты как чужая, инородная, враждебная, как диверсант.

Если сделать вытяжку из ткани мозга и ввести полученную ткань в кровь, то в крови образуются антитела на специфические нейробелки и пептиды. Они будут специфичны даже для отдельных участков ЦНС и для разных особей, а также для одного и того же животного в разных функциональных состояниях. С помощью этих антител можно «выключать» те или иные мышцы, определённое поле зрения, настроения и эмоции.

Внутрицентральное введение антител против определённых мозговых структур вызывает в них пароксизмальную активность: в коре, в хвостатом ядре, наружном коленчатом теле, гиппокампе, таламусе. Через какое-то время (24—32 ч) эпилептиформная активность появляется и в контралатеральном полушарии. Этот «генератор патологически усиленного возбуждения» может функционировать дольше месяца.

Но для воздействия антитела на белок или пептид мозга нужно чтобы ГЭБ допустил их встречу. В норме даже при наличии антител (экспериментальных) это маловероятно — барьер бережёт нервную систему. Для получения даже экспериментальных антител с помощью, например, вытяжки из мозга, требуется что-то вроде пункции, т. е. небольшое, но механическое нарушение целостности барьера. А вот даже небольшая травма в виде сотрясения мозга, микрокровоизлияния, повышенного внутричерепного давления, инфекционных заболеваний, не говоря уж о судорожных припадках, дефектах развития и наследственных патологиях, всегда сопровождаются хотя бы небольшим временным нарушением ГЭБ.

В более тяжёлых случаях это выливается в аутоиммунные заболевания, о которых уже говорилось выше. Например, заболевания, в основе которых лежит процесс повреждения и частичного рассасывания миелиновой оболочки аксонов. Это бывает, например, при *аллергическом энцефалите* и *рассеянном склерозе*. Заболевания сопровождаются глубокими нарушениями функций ЦНС, в частности атаксией, параличами и часто заканчиваются смертью. Считается, что заболевание возникает из-за поступления в кровотоки из мозга через повреждённый ГЭБ катионного белка миелина с иммуности-

мулятором. Это ведёт к активации иммунного ответа против миеллина и её повреждению.

Предполагают важную роль иммунохимических процессов в патогенезе *эпилепсии*: каждый судорожный припадок, даже без моторного выхода, сопровождается большим или меньшим нарушением барьера и последующим обнаружением в крови иммунокомпетентных молекул против нейроспецифических белков, активирующихся при возбуждении. Возникает устойчивый очаг патологического возбуждения по тому же механизму, как это происходит в описанном выше эксперименте. Описаны, в частности, антитела к холинергическим рецепторам. Но подобные антитела известны и при других нарушениях, насколько они специфичны для патогенеза эпилепсии сказать пока нельзя.

При *паркинсонизме* обнаружены антитела к макромолекулам хвостатого ядра и к дофамину, с дефицитом которого в чёрном веществе связано заболевание. Введение антител к хвостатому ядру ведёт к нарушениям, сходным с паркинсонизмом или с моторными нарушениями при повреждении чёрного вещества с дофаминергическими нейронами.

Разнообразные спектры антител к мозгоспецифическим белкам и активация иммунокомпетентных клеток выявлены при *шизофрении*. Найдены антитела к коре, таламусу, хвостатому ядру, гиппокампу, ряду мозгоспецифических белков, пептидов и ДНК, к дофаминовым рецепторам. Эти антитела к тканевым структурам патогенетически значимых отделов мозга и просто сыворотка больных шизофренией, содержащая все антитела, вызывают развитие шизофреноподобных поведенческих симптомов патологии и биохимические изменения, характерные для этого заболевания.

По-видимому, аутоиммунные процессы имеют значение при *атрофии мозга* различного генеза, в частности, при *болезни Альцгеймера*. У больных обнаружены антитела к тканевым нейропептидам и белкам, нейрональным мембранам и ацетилхолиновым структурам. При этом аутоиммунные реакции и умственные нарушения коррелируют.

Вероятно, аутоиммунные процессы играют роль при *хорее*. Так, при хорее Сиенгама обнаружены антитела к хвостатому ядру.

При *черепно-мозговой травме* антитела обнаруживаются у большинства больных, начиная с ранних посттравматических стадий, и выявляются на протяжении нескольких лет. Наличие аутоантител в момент травмы усугубляет её последствия, в том числе обширность поражения, некроза.

Всё сказанное касается и *инсульта*. При подкорковом остром нарушении мозгового кровообращения обнаруживаются антитела

к подкорковым структурам, при корковом — к коре. При *атеросклерозе* выявлены антитела как к корковым, так и к подкорковым образованиям.

Долговременное поддержание синтеза антител свидетельствует о скрытой, незатухающей бессимптомной патологии ЦНС. Антитела как фактор риска у лиц, перенесших черепно мозговую травму, может обостряться при психоэмоциональном стрессе, инфекциях, интоксикациях, повторных травмах. То же касается других патологий мозгового кровообращения.

Антитела к структурам ЦНС обнаружены при *депрессиях*, при *нейроинфекциях*.

1.6. Заключение

Из сведений, приведённых в данном разделе, следует, что нервные и психические нарушения возникают, в конечном счёте, в результате изменения биохимических процессов, связанных с информонами, хотя стартовая точка может затрагивать утилизон, обеспечивающий функционирование нервной клетки, например, при травме или инфекции. Если мозг справляется с изменениями метаболизма и удерживает гомеостаз, болезнь не возникает. Отмечается временный стресс. Тем не менее мы постоянно подвергаемся каким-то воздействиям и вынуждены постоянно приспосабливаться. В том числе и поведенчески. Зная нейрофармакологические механизмы регуляции работы ЦНС, можно заранее предвидеть, в какой ситуации какой механизм будет включён. Можно помогать нервной системе в её приспособительной деятельности, а можно препятствовать, если эта деятельность почему-либо нежелательна, т. е. можно регулировать поведение извне химическими воздействиями. В этом и состоит задача нейро- и психофармакологии. Во всех случаях для этого нужно подействовать каким-то эндогенным метаболитом либо воздействовать на какой-либо эндогенный процесс.

Мы можем имитировать нейромедиатор или гормон очень схожим синтетическим веществом, которое оказывает такое же биохимическое действие на рецептор и запускает те же процессы, что и эндогенный метаболит. Причём это синтетическое вещество может обладать даже большей активностью, например, большим аффинитетом, чем природное вещество.

Синтетическое вещество может не имитировать непосредственно эндогенный метаболит, а влиять на какие-либо этапы синаптической передачи или гормонального воздействия: интенсифицировать

или подавлять синтез эндогенного информона, влиять на транспорт этого информона или его предшественника к нервному окончанию или к секреторирующей клетке, запускать выброс медиатора в синаптическую щель или гормона в кровь, замедлять или ускорять обратный захват медиатора из щели, влиять на скорость его разрушения, активировать постсинаптические рецепторы вместо медиатора, активировать или действовать вместо вторичных посредников в метоботропных рецепторах, влиять на пресинаптические рецепторы (см. 1.3. и 1.4.).

Это синтетическое вещество может не только имитировать эндогенный информон и вместо него запускать процесс, но и блокировать чрезмерно активные реакции, связываясь с рецептором, но не запуская соответствующие реакции. Для этого блокатор должен обладать большей аффинностью, чем эндогенный метаболит, чтобы не допустить его к рецептору или вытеснить с него.

Наконец, психотропные функции могут принимать вещества, непосредственно на психику не влияющие, а затрагивающие функции ЦНС в связи с её патологией. Например, при нарушениях мозгового кровообращения и травмах изменяются окислительно-восстановительные процессы, ухудшается так называемое тканевое дыхание, появляется много продуктов обмена, повреждающих любые ткани. Нервные и глиальные клетки к ним особенно чувствительны. Поэтому антигипоксические препараты, так называемые антиоксиданты, также могут попасть в группу психотропных средств, их нейротропные эффекты могут оказаться особенно ярки.

То же можно сказать и о способах, позволяющих влиять на проницаемость ГЭБ. С одной стороны, нам нужно её повысить для транспортировки вещества через барьер в мозг, с другой — нам нужно подавить иммунитет организма, борющийся со своим мозгом. Но при этом мы рискуем обезоружить организм перед другими инфекциями.

Таким образом, для того чтобы точно знать последствия применения того или иного соединения, требуется представлять себе физиологический и биохимический механизмы функции, поведения, психического явления, на которые мы хотим воздействовать. Полным знанием мы похвалиться не можем. Но всё же кое-что мы знаем, и на это было указано в этом разделе. В дальнейшем будут рассмотрены современные конкретные классы и группы психотропных средств, но прежде всего в следующем разделе будут даны сведения по общей фармакологии, необходимые для психолога.

РАЗДЕЛ 2. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Фармакологию делят на общую и частную. *Общая фармакология* изучает закономерности воздействия веществ на организм, в том числе и то, о чём мы говорили в предыдущем разделе, а также методические приёмы введения веществ, их распределение после введения, динамику выведения и разрушения (метаболизирования), зависимость эффекта от индивидуальных особенностей (фармакогенетика), возраста, дозы, одновременного воздействия других химических веществ и т. п. *Частная фармакология* изучает эффекты конкретных лекарственных классов и групп, области их медицинского применения. Конкретные лекарственные классы и группы будут рассмотрены в разделе 3.

2.1. Лекарственный препарат

В самом начале уже говорилось, что большинство людей считают лекарство средством для лечения. Это суждение верное, но недостаточное. Фармакологам известно множество биологически активных веществ, оказывающих те или иные полезные действия. Какие-то из них снимают боль, какие-то давление, есть активные противоопухолевые вещества. Почему же их не применяют в качестве лекарств?

Представьте, что у кого-то рак, его близкие хотят спасти больного и знают химика или фармаколога, которому известно чудодейственное средство. Для приёма на один раз требуется, допустим, 3–5 мг. Больше количество токсично и убьёт больного, а меньшее будет неэффективно. Как взять эти 3–5 мг так, чтобы не было ни больше, ни меньше каждый раз?

Это вещество не сохраняется на воздухе. Значит, химик должен будет к каждому приёму синтезировать эти требуемые 3–5 мг?

Это вещество имеет, допустим, побочный эффект — быстро развиваются камни в почках. Следовательно, ради спасения от рака придётся пожертвовать почками, так как вскоре их придётся удалить и вставить очень дорогую искусственную почку?

Наконец, химические реактивы, из которых химик будет каждый раз синтезировать требуемые 3–5 мг вещества, могут оказаться очень дорогими. Будут ли близкие больного в состоянии всё время покупать их?

Лекарственное средство — это не только химическое вещество для лечения. Оно обладает рядом критериев.

Лекарственный препарат должен быть эффективен. Условие, казалось бы, само собой разумеющееся. Однако, слушая рекламу, регулярно встречаешься с утверждениями, где достоинства рекламируемого препарата представлены как исключительные и перекрывающие эффекты всех других препаратов. А эти «другие» лекарства, которых рекламируют через несколько минут, также представляются как исключительные и перекрывающие эффекты других лекарств. Какой же из рекламируемых препаратов действительно более эффективен? Часто законодательство не запрещает рекламу и продажу средств, не наносящих вреда, не оговаривая абсолютную правдивость рекламы. Бывали случаи, когда лекарственное средство, шумно разрекламированное вначале, потом оказывалось мало эффективным. Оно не было токсичным, но и не излечивало, как того ожидали. В этой ситуации с препаратом быстро расправлялись конкуренты.

Лекарственное средство должно быть также и товаром, должно быть окупаемо, приносить прибыль. Иначе его не на что будет производить. Фармацевтические компании по доходности занимают второе место после военно-промышленных. В связи с тем, что лекарственное средство — товар и должно быть продано с выгодой, оно отвечает особым требованиям и поэтому имеет специальное устройство.

Как это ни покажется странным, и с медицинской, и с экономической точки зрения могут быть интереснее менее эффективные, но более дешевые и, следовательно, более доступные лекарства. Несмотря на меньшую эффективность, такие препараты вылечат больше больных. И они могут дать большую прибыль. Предположим, что более дорогой препарат вылечивает всех, но воспользоваться им могут только 10% больных, а другой, дешевый, препарат доступен всем, но вылечивает только половину заболевших, т. е. 50% пациентов. Тогда менее эффективное, но более дешевое лекарство будет вылечивать в данном обществе в пять раз больше больных.

Это говорит об еще одном — социальном — критерии лекарственного средства. *Оно должно быть доступно большому числу потребителей, пациентов-покупателей, составляющих значительную часть населения государства.*

Лекарственный препарат и как средство для лечения, и как товар *должен быть удобен для пользования.* Поэтому это средство применяют в виде *лекарственной формы.* Несколько миллиграммов активной субстанции обычно неудобны для применения. Их нужно во что-то поместить. Если мы принимаем препарат через рот, а это наиболее удобный и потому наиболее распространенный способ введения лекарства, используются таблетки, капсулы, пилюли, в которые помещается био-

логически активное вещество. Для инъекционной формы (для укола) лекарство должно растворяться в растворителе, а полученный раствор помещают в ампулу. Наконец, возможно нанесение на поверхность кожи, слизистой оболочки. В этом случае нужно, чтобы биологически активное вещество было растворено, взвешено в эмульсии или креме. Таким образом, для различных способов применения, для разных способов введения нужны разные лекарственные формы. Препараты можно готовить в аптеке, но наиболее прогрессивным является применение лекарственных форм промышленного производства.

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

Биологически активная субстанция — это биологически активное вещество, о котором говорилось выше.

Наполнитель — это вещество, в которое впрессовывается или в котором растворяется, взвешивается биологически активная субстанция. Мы привыкли к таблеткам из CaCO_3 . Можно делать капсулы с таким же или другим наполнителем и стенками, растворяющимися через определённое время или при определённой рН, т. е. капсулы, дольше сохраняющие активную субстанцию в организме в нетронутым виде или выпускающие ее только в желудке (кислая рН) или тонком кишечнике (щелочная рН) и спасающие эффект этой субстанции, разрушающейся при «неправильной» рН.

Стабилизатор применяется не всегда. Это — вещество, замедляющее процессы разрушения препарата и таким образом продлевающее срок его годности и увеличивающее возможную длительность хранения, что крайне необходимо для лекарства как товара. Срок хранения указывается на коробке с препаратом, пластинках с таблетками, на флаконах, ампулах и т. п. Указывается дата изготовления и предельный срок годности. Кроме того, в лекарственной форме могут применяться сразу несколько активных субстанции уже известных препаратов, но в дозах, мало эффективных при использовании каждого их этих препаратов по отдельности, или вещества, замедляющие разрушение активной субстанции в организме и продлевающие длительность эффекта препарата (продлонгирующие эффект).

Лекарства выписываются на рецептах. *Рецепт* — это письменное обращение врача или фельдшера в аптеку об отпуске лекарственных средств в определённой лекарственной форме и дозировке с указанием дозы и способа его употребления. Рецепт является медицинским и юридическим документом и служит единственным основанием для отпуска из аптек большинства лекарств. В случае бесплатного отпуска или отпуска на льготных условиях рецепт — ещё и денежный документ.

Различают твёрдые, жидкие и мягкие лекарственные формы.

Твёрдые лекарственные формы наиболее употребительны. Они наиболее удобны для приёма, хранения и транспортировки. Большинство твёрдых лекарственных форм выпускается в виде таблеток и драже, а среди них наиболее распространёнными являются *таблетки*. Они обычно имеют вид округлых или овальных пластинок с плоской или двояковыпуклой поверхностью. Изготавливают таблетки с помощью специальных автоматов путём прессования медикаментов. Кроме лекарственных веществ в состав таблеток входят вспомогательные вещества — крахмал, сахар, натрия гидрокарбонат, раствор желатина, какао, вода и др. Таблетки могут быть покрыты оболочками. Для изготовления оболочек применяют пшеничную муку, крахмал, сахар, какао, пищевые краски и лаки и др.

Драже получают путём многократного наслаивания (дражированная) лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы, поэтому драже имеет форму шариков. Так же, как и таблетки, драже может быть покрыто оболочкой, в состав которой входит краска.

Порошки также являются одной из основных твёрдых лекарственных форм. Они обладают свойством сыпучести. Только в этой форме можно выписывать твёрдый лекарственный препарат, если отсутствуют необходимые таблетки и драже. Порошки можно готовить самим. Если они обладают неприятным запахом, вкусом, раздражающими свойствами, их заключают в желатиновые или крахмальные *капсулы*. В желатиновых капсулах можно вводить и жидкие лекарственные вещества. Желатиновые капсулы бывают мягкие или эластичные, твёрдые и с крышечками. Можно изготавливать желатиновые капсулы, устойчивые к действию желудочного сока и распадающиеся только в кишечнике. Можно использовать капсулы не из желатина, а из специальных полимеров. Крахмальные капсулы (облатки) готовят из крахмала и пшеничной муки. Они имеют вид плоских цилиндрических чашечек с крышечками.

Кроме основных твёрдых лекарственных форм — таблеток, драже и порошков — в медицине используют также карамели, пастилки, лекарственные карандаши, гранулы, пилюли и др.

Гранулы — это твёрдая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения (через рот) в виде крупинок шарообразной, цилиндрической или неправильной формы, содержащих биологически активное и вспомогательные вещества. Гранулы изготавливаются промышленным путём.

Пилюли — дозированная лекарственная форма в виде шариков массой 0,1—0,5 г, содержащих биологически активное и вспомогательные вещества. Изготавливаются пилюли в аптеках ручным способом.

К жидким лекарственным формам относятся *растворы, настои, отвары, настойки, экстракты, слизи, эмульсии, суспензии, микстуры*. Лекарственное вещество, растворимое в растворителе для получения данной лекарственной формы, может быть как твёрдым, так и жидким. Растворителем может выступать не только вода, но также спирт или масло. Сюда же относятся и эмульсии «нано-частиц», на поверхности которых для лучшего проникновения через ГЭБ адсорбируется биологически активное вещество или уже известный препарат, самостоятельно не проникающий через барьер (об этом подробнее будет сказано ниже). Если препарат в данной форме долго не сохраняется, например, настои и отвары, то его готовят только в аптеке непосредственно перед выдачей в количестве, необходимом не более чем на три-четыре дня.

К жидким лекарственным формам, можно было бы отнести и *инъекционную форму*, поскольку при таком введении все препараты должны быть жидкими. Но основное требование к инъекционной форме — не текучесть, а стерильность. Существуют методы и стандарты стерилизации, невозможность преодоления которых не раз оказывалась непреодолимым барьером для инъекционных форм новых препаратов. А в герметично закрытом *флаконе* или *ампуле* препарат может храниться в виде порошка, который растворяют непосредственно перед инъектированием.

Мягкие лекарственные формы — это мази, пасты, линименты и суппозитории. *Мазь* используют для наружного применения; получают путём смешения лекарственных веществ с формообразующими веществами (мазевыми основами), например, с вазелином. *Пасты* — это разновидность мази. В пасте больше, чем в мази, порошкообразных веществ, поэтому она гуще. *Линименты* — это жидкие мази. Они представляют собой однородные массы в виде густых жидкостей или студнеобразных масс. *Суппозитории* при комнатной температуре имеют твёрдую консистенцию, а при температуре тела расплавляются. Различают суппозитории *ректальные (свечи)* и *вагинальные*. Вагинальные суппозитории содержат биологически активное вещество только для местного действия, а свечи могут содержать вещества и для общего действия. В прямой кишке или во влагалище суппозиторий расплавляется, слегка растекается, и вещество, заключённое в нём, оказывает действие.

Помимо этих мягких лекарственных форм могут быть использованы также *кремы, пластыри, лекарственные палочки (бужжи)*.

Итак, лекарственный препарат существует в соответствующей лекарственной форме. Фармацевтической кампании помимо огромных затрат на открытие, изобретение биологически активного ве-

щества, потенциально эффективного при той или иной патологии, нужно ещё раскошелиться на разработку лекарственных форм, как правило нескольких. Очень часто именно на этом этапе останавливается движение лекарства к пациенту. А. Моруа очень хорошо описал это в романе «Жизнь Александра Флеминга». А. Флеминг — открыватель явления антибиотии. В 1928 г. он обнаружил, что вещества, выделяемые грибами *Penicillium*, образующими обычную плесень, уничтожают бактерии, задерживают их рост. Флеминг назвал вещество, выделяемое плесневым грибом, пенициллином. Это вещество оказалось эффективным при лечении самых разных инфекционных заболеваний, но его никак не могли сделать в виде известного нам препарата пенициллина для массового использования. Только через 10 лет Х. Флори и Э. Чейн вернулись к этой проблеме и после ряда исследований смогли выделить, химически охарактеризовать и клинически использовать этот антибиотик. Только они, Флори и Чейн, за практическое создание и применение препарата, в конце концов, перед самым началом Второй мировой войны получили Нобелевскую премию по медицине. Но решили отказаться от неё, если премия не будет вручена и открывателю явления антибиотии — Флемингу! Нобелевский комитет подумал и дал премию всем троим.

Разные фирмы могут изготавливать препараты по своим, фирменным, технологиям, представляющим секрет компании. Состав компонентов и последовательность их применения также может быть секретом, «know how». Поэтому патентуются не только биологически активные вещества, но и лекарственные вещества, лекарственные препараты и лекарственные формы. Конкурирующая фирма может иметь патент на биологически активное вещество, но ей ещё придётся изобрести технологию изготовления из него лекарства.

Так как у разных компаний одни и те же препараты получаются по-разному, их популярность также различна. В связи с этим, чтобы не путать покупателя, стараются патентовать и название препарата. Поэтому у каждого лекарственного препарата есть одно общее международное название, по которому его можно найти в любой стране, и большее или меньшее количество фирменных названий. Такие «препараты-двойники», имеющие несколько названий, называются дженериками (от *generic* — родовой). Например, всем нам привычный аспирин на самом деле называется «кислота ацетилсалициловая». Это общее международное название препарата. А аспирин — фирменный синоним, также как более 16 других названий. В разделе 3, когда будут приводиться примеры конкретных лекарственных препаратов, будут указываться и некоторые их синонимы.

Узнать характеристики лекарственных средств, в том числе и их названия, можно в справочниках.

Производство лекарственного средства должно, по крайней мере, окупаться. Его изобретение, разработка лекарственных форм, разработка технологий производства требует больших затрат. Если лекарство не получается достаточно дешёвым, доступным по цене пациентам-покупателям, оно должно быть настолько эффективным и важным в социальном плане, что государство субсидирует его разработку и производство из бюджета. В данном случае гуманистические решения правительства диктует рынок. Все эти факторы учитываются фармацевтическими компаниями при выборе направления исследований и обсчитываются в цифрах. Лекарственный препарат может быть дороже, но экономически эффективнее. Эти проблемы изучает новая отрасль фармакологии **фармакоэкономика**.

При экономической оценке эффективности препарата определяют, во-первых, терапевтическую эффективность, во-вторых, безопасность, в-третьих, стоимость. Результатом таких исследований становится включение тех или иных препаратов в перечни жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств и в протоколы ведения больных. Общие требования к оценке эффективности лекарств утверждаются приказом Минздрава РФ. При такой оценке используются: 1) анализ стоимости болезни (лечения), т. е. сумма всех затрат при ведении больного при той или иной схеме лечения; 2) анализ минимизации затрат на альтернативные методы лечения при их одинаковой эффективности; 3) анализ «затраты — эффективность» (затраты на единицу эффективности, например, на один год продлённой жизни) — рассчитывается коэффициент приращения затрат. После сравнения всего отбирается «доминирующая альтернатива» — вариант, который не только эффективнее, но и дешевле.

Анализ соотношения «затраты — полезность» позволяет оценить не только количественные, но и качественные результаты лечения, например, качество жизни (совокупность физических, психологических и социальных показателей, отражающих течение жизни) в период болезни и лечения. Для каждого заболевания имеются стандартные опросники. В клинико-экономическом анализе полезности лечения используют специальные утилитарные показатели. Наиболее распространён QALY (quality adjusted life years), характеризующий годы сохранённой качественной жизни. Фармацевтические компании, при планировании клинических исследований, используют коэффициент «затраты — полезность». Анализ соотношения «затраты — выгода» в денежном выражении применяют очень редко. В приведённом выше примере с противоопухолевым веществом, которое индивиду-

ально синтезировал для больного химик по просьбе родственников пациента, помимо всего прочего синтез этого вещества, по-видимому, был слишком дорог для лекарственного средства.

Лекарственное средство, оказывая основное действие, *не должно в эффективных дозах быть токсичным, наносить вред организму*. Побочное действие в эффективных дозах должно быть минимальным, хотя часто один и тот же препарат в разных случаях применяются с разными целями: в одних ситуациях как основное действие рассматриваются одни его эффекты, в других — другие (т. е. основное и побочное действия можно поменять местами в разных случаях). Об этом подробнее будет рассказано ниже (см. 2.4.).

Новое лекарственное вещество получают путём: 1) химического синтеза; 2) получения и выделения веществ из готового сырья растительного, животного происхождения и из минералов; 3) выделения веществ, являющихся продуктами жизнедеятельности низших организмов (грибов, микроорганизмов), и создаваемых путём биотехнологии (клеточной и геной инженерии).

С помощью химического синтеза *воспроизводят биогенные вещества*, образующиеся в живых организмах, — медиаторы, гормоны, аминокислоты и др. Ищут *структурные аналоги-агонисты и антиметаболиты* (антагонисты естественных метаболитов). Структурные аналоги-агонисты — это соединения, структурно сходные с биогенными веществами, но обладающие превосходящим биологическим действием, меньшей токсичностью, иначе они не будут необходимы, их всегда будут заменять биогенные вещества. Антиметаболиты — это также структурные аналоги биогенных веществ, но обладающие противоположным эффектом. Направленный синтез может вестись на основе *изучения структуры субстрата, с которым будет взаимодействовать лекарственное вещество*. Например, рецепторы, с которыми связываются медиаторы или гормоны. Для одного подтипа рецепторов нужен один препарат, для другого подтипа — другой. Можно синтезировать *предшественников биологического вещества*, таким образом, усиливая его естественный синтез, т. е. создавать *пролекарства*. Можно добавлять *ингибитор синтеза* или *разрушения вещества*, понижая или повышая его концентрацию в организме таким способом, а не вводя само это вещество в качестве биогенного лекарственного препарата, т. е. можно воздействовать на фермент, участвующий в метаболизме вещества.

Эмпирическим путём до сих пор случайно находят биологически активные вещества. Например, действие тетурама (антабуса), используемого при лечении алкоголизма, обнаружено в связи с применением тетурама в промышленности при производстве резины.

Более или менее активные вещества находят среди массы вновь синтезированных веществ путём стандартного тестирования («скрининга», от англ. *screen* — просеивать). Для скрининга существуют стандартные наборы тестов. Они описаны в руководствах и справочниках. Наиболее удачным современным отечественным руководством можно считать «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ», опубликованное под редакцией В.П. Фисенко и др. в 2000 г. и под редакцией Р.У. Хабриева в 2005 г. Скрининг — очень трудоёмкий путь поиска лекарственных веществ. Он менее эффективен, чем целенаправленный синтез. Однако иногда приходится обращаться к скринингу, особенно если исследуется новый класс химических соединений, и их свойства, исходя из структуры, прогнозировать трудно.

Новым лекарственным препаратом может быть не только новое лекарственное вещество, но и прежнее лекарственное вещество в новой лекарственной форме, позволяющей достичь нового лечебного эффекта. Например, создание инъекционной формы позволяет ускорить время доставки лекарственного вещества к мишени. Адсорбирование лекарственных веществ на поверхности «нано-частиц» позволяет провести эти вещества через гематоэнцефалический барьер, т. е. «нано-частицы» играют роль транспортной системы, проводящей через барьер вещества, обычно не проникающие через него.

Эффекты потенциальных лекарственных веществ исследуются в норме и в патологических состояниях, в которых их предполагают применять (*экспериментальная фармакотерапия*). Многие патологические состояния в эксперименте трудно воспроизвести. Существующие экспериментальные модели редко полностью соответствуют клиническим патологиям. Особенно это касается психиатрии: нервно-психические заболевания людей практически не наблюдаются у животных. Тем не менее, даже в этих случаях, экспериментаторы пытаются как-то имитировать условия, наблюдаемые в клинике: повышение уровня дофамина в мозге при шизофрении, снижение судорожного порога, уменьшение концентрации ГАМК и повышение содержания глутамата при эпилепсии, изменение функционирования системы эндогенных опиоидов, серотонинергической системы, наркотические зависимости, галлюцинации и др. Конечно, мы не можем непосредственно выяснить, считает ли себя крыса или мышь кошкой, но мы можем воспроизвести у этого грызуна ряд признаков, наблюдаемых и у больных шизофренией. Устранение каким-то веществом этих признаков у мыши и крысы позволяет нам надеяться, что вещество будет эффективно и при лечении людей.

Если на основании экспериментальных исследований на животных какое-то соединение отбирают в качестве потенциального лекарственного вещества, материалы этих исследований передают в Фармацевтический комитет МЗ РФ. Этот комитет состоит из экспертов разных специальностей (преимущественно из фармакологов и клиницистов). Если Фармкомитет считает проведённые экспериментальные исследования исчерпывающими, соединение или потенциальный препарат передают в специализированные клиники, имеющие опыт исследования лекарственных веществ. Этот этап исследований проводят клинические фармакологи, изучающие *фармакокинетику* (всасывание, распределение, метаболизм и выведение) и *фармакодинамику* (эффективность) вещества на человеке. На основе полученных данных они разрабатывают наиболее эффективные и безвредные методы применения будущего лекарственного препарата.

На стадии клинических испытаний обычно исследуются уже не биологически активные вещества, как в начальных экспериментальных работах, а предполагаемые лекарственные формы. Перед клиническими испытаниями они должны быть испытаны в экспериментах на животных, т. е. лекарственная форма должна пройти те же испытания, что и исходная биологически активная субстанция, и подтвердить свою активность. Технически эти испытания уже не сложны, но требуют времени, больших материальных затрат для повторения экспериментов.

При клиническом испытании исследуемое вещество изучают на значительном контингенте больных. Во многих странах этому часто предшествует исследование на здоровых испытуемых — на добровольцах. Важно, чтобы каждое новое вещество сравнивалось с хорошо известными препаратами той же группы, т. е. с эталонными препаратами: например, в классе наркотических анальгетиков с морфином. В современных клинических испытаниях используют объективные методы, позволяющие количественно оценить эффект вещества. При этом используют множество методик — комплексность исследования является отличительной чертой современных клинических испытаний.

При некоторых испытаниях, когда значительную роль в эффекте препарата может играть элемент внушения, применяют *плацебо*. Плацебо — это лекарственная форма, по виду (форме, размеру, цвету), вкусу, запаху и другим внешним свойствам идентичная лекарственному препарату, но без биологически активной субстанции (подробнее см. в 2.5.). При «слепом контроле» плацебо и лекарственный препарат чередуют в неизвестной для больного последо-

вательности. Только лечащий врач знает, когда что даётся пациенту. Однако врач вольно или невольно может быть заинтересован в исходе испытаний и каким-то образом подсознательно подавать знак больному о том, где препарат, а где плацебо. Поэтому более объективным контролем считается «двойной слепой контроль», когда ни врач, ни больной не ориентированы в том, где плацебо, а где препарат. Только третье лицо, другой врач или заведующий отделением, знает, что где. Это третье лицо может не встречаться с лечащим врачом, а тем более с пациентом.

Клинические исследования новых веществ проводятся с соблюдением определённых этических принципов. Так, необходимо согласие пациентов на включение их в программу исследований, т. е. испытания проводятся только на добровольцах. Нельзя проводить испытания на детях, на беременных женщинах. Обычно исключаются больные психическими заболеваниями, но это не касается больных, на лечение которых и направлено вновь созданное вещество.

Клиническое испытание проводится не однократно, пусть и длительно, как это может показаться из вышеизложенного, и обычно проходит несколько фаз. В большинстве стран таких фаз четыре. Каждая последующая фаза проводится в случае успешного завершения предыдущей фазы, показавшей эффективность и нетоксичность вещества.

1 фаза. Проводится на небольшой группе здоровых добровольцев. Устанавливают оптимальные дозировки, которые вызывают желательный эффект. Часто проводятся фармакокинетические исследования, касающиеся всасывания веществ, периода их полужизни, метаболизма.

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

3 фаза. Клиническое испытание на большом контингенте больных (до нескольких тысяч наблюдений). Подробно изучается эффективность, включая двойной слепой контроль, и безопасность вещества. Отдельно рассматриваются побочные эффекты, в том числе аллергические реакции, и токсичность препарата. Проводится сопоставление с другими препаратами этой группы. Если результаты испытаний положительны, материалы представляются в официальную организацию, которая даёт разрешение на регистрацию и выпуск препарата для практического применения. В Российской Федерации такой ор-

ганизацией является *Фармацевтический комитет МЗ РФ*, решения которого утверждаются Министерством здравоохранения.

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

Таким образом, от 1-й к 4-й фазе испытаний объём исследований постепенно расширяется, что позволяет максимально снизить риск отрицательного воздействия испытываемого препарата на больного, более тщательно определить показания и противопоказания к его применению и найти оптимальный режим его использования.

Иногда для получения ещё более исчерпывающей информации о препарате прибегают к международным исследованиям одновременно во многих центрах.

Качество препаратов, выпускаемых промышленным путём, обычно оценивают с помощью химических и физико-химических методов, указанных в *Государственной фармакопее*. Если строение вещества неизвестно или химические методики недостаточно чувствительны, то прибегают к *биологической стандартизации*. Это определение активности веществ на биологических объектах по наиболее типичным эффектам. Так, например, оценивают препараты гормонов. Активность выражают в *условных единицах действия* (ЕД). Для сравнения используют стандарт, имеющий постоянную активность. Методы биологической стандартизации и вещества, для которых они обязательны, указаны в *Государственной фармакопее*.

Следовательно, исходя из всего вышесказанного, лекарственным препаратом может быть не любое эффективное («полезное») вещество, а только прошедшее официальные испытания и разрешённое к применению в качестве лекарственного препарата. Это разрешение можно считать юридическим критерием лекарственного средства.

Помимо затрат на открытие и изобретение лекарственного вещества, а затем на создание лекарственной формы, фармацевтическая фирма вынуждена будет оплатить многоступенчатые клинические испытания. На каждой фазе возможен негативный результат, все предыдущие затраты окажутся излишними, финансово-экономический риск по мере разработки препарата возрастает. Изначально при многократных вложениях лекарство получается очень дорогим, и его создание дотируется каким-либо образом с таким расчётом, чтобы будущая прибыль вернула эти вложения. В противном случае компания не берётся за новый препарат.

Исходя из этого, можно утверждать, что лекарственное средство имеет по крайней мере четыре критерия: 1) *медицинский* — препарат должен быть эффективен; 2) *юридический* — препарат должен быть утвержден правительством страны; 3) *экономический* — производство и распространение препарата должно приносить прибыль; 4) *социальный* — в препарате должна нуждаться значительная часть населения страны.

2.2. Пути введения

От того, как лекарство вводится в организм, во многом зависит его дальнейшая судьба и эффективность. Все пути введения разделяют на два основных: *энтеральный* (через пищеварительный тракт) и *парентеральный* (минуя пищеварительный тракт).

2.2.1. Энтеральные пути введения

Через рот (per os, пероральный, внутрь) — самый распространённый, простой и удобный путь введения. Стерильности препаратов при таком пути введения, естественно, не требуется. Всасывание вещества происходит частично из желудка, но в основном в тонком кишечнике путём различных механизмов. Это может быть *пассивная диффузия* (всасывание через мембрану клеток из-за разности концентраций веществ), *фильтрация* (через поры мембран; в кишечнике диаметр мембран мал, поэтому через них проходят только вода, ионы и мелкие молекулы), *активный транспорт* (осуществляется с помощью специальных транспортных систем мембран, которые избирательны к определённым соединениям; требует затрат энергии; возможна конкуренция нескольких транспортируемых веществ за один транспортный механизм) и *пиноцитоз* (захват жидкости, заполняющей внутреннюю полость кишечника, с молекулами транспортируемого вещества путём инвагинации клеточной мембраны и образование внутриклеточного пузырька — вакуоли; затем вакуоль мигрирует к противоположной стенке клетки, и её содержимое выводится наружу путём экзоцитоза — ряда последовательных процессов, противоположных пиноцитозу). Эти механизмы прохождения вещества через мембрану касаются не только его проникновения в организм при энтеральном введении, но и работают при распределении в организме и выведении из него.

При энтеральном пути введения основным механизмом всасывания вещества является пассивная диффузия.

Всасывание из кишечника происходит относительно медленно и зависит от многих факторов: функционального состояния слизистой оболочки кишечника, его моторики и pH, заполненности кишечника и состава содержимого, заполняющего кишечник.

В общий кровоток всосавшееся вещество попадает через печень, где может *экскретироваться* (выделяться из организма в окружающую среду) с желчью или инактивироваться. Вещество может инактивироваться также ферментами тонкого кишечника или кислой pH желудка. В целях защиты препарата часто удаётся сделать специальную лекарственную форму для перорального применения, где вещество защищено специальной оболочкой капсул или драже (см. 2.1.).

Так как не всё принятое вещество может достичь общего кровотока, оценивают *биодоступность* препарата — количество вещества, достигшее плазмы крови, относительно его исходного введённого количества. Биодоступность при внутривенном введении, т. е. при введении препарата сразу в кровь, принимают за 100%. О биодоступности свидетельствует максимальная концентрация препарата в крови и время её достижения, площадь под кривой «время-концентрация» (рис. 2.1.), которая прямо пропорциональна количеству вещества, попавшего в общий кровоток. Иногда о биодоступности можно судить по биологическому эффекту при том или ином пути введения, по выделению препарата с мочой, если в организме препарат не разрушается, если не происходит его *биотрансформация*, т. е. не происходят химические превращения под действием биологических систем.

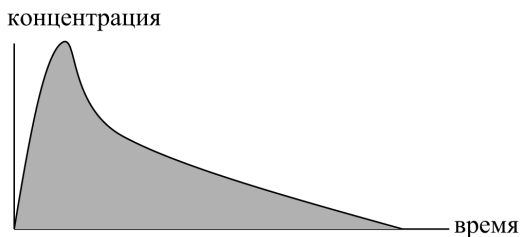


Рис. 2.1. Изменение концентрации вещества в крови со временем при введении внутрь

Сублингвально (под язык) препарат вводят в таблетках, гранулах, каплях. Всасывание обычно начинается значительно быстрее (через несколько минут), чем при пероральном введении, поэтому для такого введения используют высокоактивные препараты экстренной помощи, например, нитроглицерин. При сублингвальном введении

лекарство сначала достигает мишень, минуя изначально печень, желудок и кишечник со всеми их возможными негативными воздействиями. Помимо защиты вещества от печени этот путь введения используют и для защиты печени от препарата при её заболеваниях.

При введении препарата *через зонд* можно миновать ротовую полость и желудок, создав сразу высокую концентрацию вещества в тонком кишечнике. Так вводят препараты, неприятные на вкус, раздражающие слизистую оболочку ротовой полости и желудка и разрушающиеся в кислой среде последнего.

При введении *через прямую кишку (per rectum, ректально)* до 50% вещества, всосавшегося через слизистую оболочку, также попадает в общий кровоток, минуя печень. Препарат при ректальном введении избавляется также от возможных негативных воздействий, которым он подвергается в тонком кишечнике и желудке, и, в свою очередь, не оказывает на них повреждающего воздействия. Ректально вещества вводят в виде клизм или свечей (суппозиториев, см. 2.1.).

2.2.2. Парентеральные пути введения

Внутримышечно вводят вещества, не обладающие раздражающим действием. Это наиболее распространённый парентеральный путь введения, не требующий специальной квалификации (это обычные инъекции, т. е. «уколы» в ягодичцу). Для продления действия препарата (продлонгирования эффекта) его можно вводить в мышцу в мало растворимом виде как взвесь в масле или других веществах, задерживающих всасывание из места введения.

Распространено и *внутривенное* введение. При таком пути эффект достигается особенно быстро, так как вещество вводится сразу в кровь. Внутривенно лекарство вводят обычно медленно. Возможно дробное или капельное введение. Нельзя таким путём вводить нерастворимые, масляные соединения, которые могут закупорить сосуд, раздражающие средства, которые могут привести к тромбозу и тромбофлебиту, препараты, повышающие гемолиз или свёртываемость крови.

При *подкожном* введении вещество вводят в подкожную жировую ткань с помощью шприца через иглу или безигольного инъектора. Как и при внутримышечном введении, вещество не должно обладать раздражающим действием. При таком введении эффект достигается достаточно быстро (минут через 5–15), но не так скоро, как при внутривенном введении.

Внутриартериальное введение — очень специальное и применяется относительно редко. Такой путь введения позволяет со-

здать особенно высокие концентрации вещества в первую очередь в области, к которой кровь подводится через данную артерию. Так, например, иногда вводят противоопухолевые средства и рентгеноконтрастные вещества. Если подводимый препарат достаточно токсичен, отток крови (и распространение вещества по всему организму) может быть искусственно затруднён пережатием вен. При таком пути введения эффект достигается наиболее быстро.

Интрастенальный путь введения (*в грудину*) применяется также редко — тогда, когда технически невозможно использовать внутривенное введение (у детей, лиц старческого возраста).

Внутрибрюшинно людям препараты вводят редко, но это один из наиболее распространённых путей введения препаратов животным в экспериментах.

Иногда лекарственные препараты вводят *интраплеврально*, т. е. в интраплевральную полость.

Ингаляционно вводят летучие и газообразные вещества и аэрозоли. Лёгкие имеют большую внутреннюю поверхность (90—100 м²) и обильно снабжаются кровью. Поэтому всасывание веществ при их вдыхании происходит быстро. Доза и скорость всасывания зависят от концентрации вещества во вдыхаемом воздухе и от объёма дыхания.

Если препарат, который необходимо ввести в ЦНС, не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), его могут вводить *под оболочки мозга (субарахноидально* — под паутинную оболочку, *субдурально* — под твёрдую мозговую оболочку и непосредственно в спинномозговую жидкость).

ГЭБ можно преодолеть и при *интраназальном* введении (*через слизистую носа*): в носу вещество контактирует непосредственно с обонятельными рецепторами, представляющими собой видоизменённые нейроны. Если вводимое вещество проникает внутрь рецептора, то далее оно распространяется в ЦНС с аксонным током по обонятельным нервам. Так вводится, например, психотропный препарат семакс, относящийся к группе ноотропов и представляющий собой пептид из семи аминокислот (откуда и произошло название препарата).

Некоторые препараты вводят *трансдермально (через кожу)*, например, нитроглицерин. Такой путь введения получает всё большее распространение, так как с его помощью удаётся длительно поддерживать постоянную концентрацию вещества в крови. Для трансдермального введения создают специальные лекарственные формы.

Ионизированные препараты можно вводить *ионофоретически* с кожи и со слизистых оболочек.

2.3. Фармакокинетика

В начале этого раздела уже говорилось, что общую фармакологию можно разделить на два основных раздела: фармакодинамику, изучающую закономерности действия веществ, их эффекты, и фармакокинетику, изучающую закономерности всасывания веществ после введения, их распределение в организме, дальнейшее изменение и выведение из него.

После всасывания, абсорбции вещества в кровь оно распределяется в разных тканях. Это распределение обычно неравномерно. Лишь немногие препараты, например, ингаляционные общие анестетики, распределяются так, что имеют в целом одинаковую концентрацию в разных тканях. На накопление лекарства в ткани влияют различные биологические барьеры, сродство препарата к ткани, интенсивность её кровоснабжения. На накопление вещества в организме влияют интенсивность обмена в данный момент, состояние и сохранность путей выведения.

Биологическим барьером является любая стенка капилляра, через которую должно пройти лекарство. Но кроме того есть по крайней мере ещё два специализированный барьера: это *гематоэнцефалический барьер* (ГЭБ), описанный в предыдущем разделе (см. 1.5.), и *плацентарный барьер*. Через последний, как и через ГЭБ, проникают липофильные вещества.

Вводимые соединения связываются с родственными веществами, образуя *внеклеточные депо*.

Так, лекарства могут депонироваться в крови, связываясь с белками плазмы, в соединительной, костной ткани или в жирах. В зависимости от конституции организма, характер депонирования препарата, а, следовательно, и его эффект могут быть различны. Например, общие анестетики хорошо растворимы в жирах, и у полных людей для достижения необходимой глубины наркоза приходится вводить больше препарата, так как часть его выводится из реакции и депонируется в жире. Однако выведение из наркоза происходит медленнее, поскольку по мере выведения из организма или разрушения одних молекул общего анестетика, другие выходят из депо и начинают действовать как анестетик, продлевая наркоз.

В организме вещество либо претерпевает превращения, либо выводится без изменений. Не изменяются немногие соединения. Обычно же вещество изменяется, и для этого нужны специальные ферменты.

Суть этих превращений — сделать выводимое вещество более гидрофильным, более растворимым в воде и поэтому легче выво-

димым из организма. Для этого вещество метаболизируется или конъюгируется. При метаболизме соединение видоизменяется путём окисления, восстановления или гидролиза. При этом молекулы могут уменьшаться в размерах, например, при гидролизе. При конъюгации инактивация вещества происходит путём присоединения к нему эндогенной молекулярной группировки или целой молекулы. Выводятся уже метаболиты, конъюгаты или продукты их более простых биохимических преобразований.

Выводятся вещества в основном через почки и желчь (с калом). Какая-то часть вещества выводится через потовые железы, которые выполняют ту же роль, что и почки, — химический состав пота почти идентичен составу мочи. В моче содержатся введённые лекарственные вещества, их метаболиты или конъюгаты: по составу мочи можно определить, во-первых, принимал ли человек тот или иной препарат, во-вторых, когда, как давно он его принимал.

То же касается и анализа кала, в котором также можно найти следы лекарственного препарата, его метаболитов и конъюгатов.

Какая-то часть этих веществ может удаляться ингаляционным путём.

Всем известен запах перегара от людей, принявших большое количество алкоголя. Этот запах со временем меняется: сначала это в основном запах этилового спирта, позже — очень неприятный запах его метаболитов, т. е. собственно перегар. Точно так же какое-то время от людей, бывших под эфирным наркозом или дававших этот наркоз, пахнет этиловым эфиром, который в отличие от спирта выходит из организма не видоизменяясь, не окисляясь, не образуя своего эфирного перегара.

Вещества могут выводиться и другими железами, например, слёзными или слюнными.

Особое внимание, по-видимому, следует обратить на то, что вещества могут удаляться через молочные железы с молоком кормящей матери и таким образом попасть в организм младенца, которого этим препаратом лечить не предполагали.

Показателем скорости выведения вещества из организма является *период полувыведения* ($t_{1/2}$, *период биологического полувыведения*, *период биологической полужизни*, *период полусуществования*, *период полуэлиминации* и др.) — это время, за которое концентрация препарата уменьшается на 50%. 90% препарата выводится через примерно 3,3 периода полувыведения, а при удвоении этого срока, т. е. через $6,7t_{1/2}$, — менее 1%.

Помимо $t_{1/2}$ в фармакокинетике пользуются понятием «клиренс» (от англ. *clearance* — очистка). *Клиренс* — это доля биологической

жидкости с препаратом, полностью очищаемая от него за единицу времени. Очистка зависит от скорости прохождения такой жидкости через орган, например, от скорости кровотока, который меняется в разных функциональных состояниях и различается в разных органах. Поэтому изменяется клиренс, и у разных органов (например, у печени и почек) он разный. Общий показатель, т. е. клиренс всего организма, получается из суммы показателей отдельных органов, в том числе почечного и печёночного клиренсов.

После введения вещества часть его свяжется с какими-то клетками, будет депонирована и выведена из циркуляции. При оценке концентрации соединения, например, в крови свой вклад в показатель будет вносить только циркулирующая часть. Поэтому если рассчитывать объём, в котором якобы распределено введённое вещество (в данном случае объём крови) на основе этой концентрации, считая всё соединение равномерно распределённым в объёме, мы получим завышенную цифру. Этот фиктивный объём, получающийся только в расчётах, «на бумаге», в котором было бы равномерно распределено всё введённое вещество, если бы оно имело такую же концентрацию, как и в плазме крови, называется *кажущимся объёмом распределения*, а реальная концентрация препарата, например, в крови сразу после внутривенного введения будет называться *начальной концентрацией*.

Если основной путь выведения препарата из организма почки, то фармакокинетику вещества можно достаточно точно оценить по почечной экскреции: кривые зависимости от времени выведения вещества с мочой и изменения со временем концентрации вещества в плазме крови сходны.

При внесосудистом введении часть препарата теряется для эффекта: что-то разрушается до мишени, что-то выводится из организма также до мишени, что-то депонируется. Поэтому вводится понятие биодоступности (см. 2.2.) — доли поглощённого препарата, участвующего в реализации эффекта. Биодоступность оценивается как отношение площадей под кривыми при внутривенном (C_1 на рис. 2.2.) и внесосудистом (C_2 на рис. 2.2.) введении. Обычно $C_2 < C_1$.

Очень часто лекарственное средство применяется многократно. Тогда следующая доза вводится до того, как будет полностью выведена предыдущая доза, и препарат накапливается. Его уровень, концентрация в организме в конце концов достигает какой-то максимальной величины, «выходит на плато». Этот процесс так и называется *накоплением* или *кумуляцией*. При этом, зная кинетику препарата (и, конечно, цели его приёма, т. е. момент, когда этот препарат будет особенно необходим организму), легко рассчитать интервалы между приёмами соответствующих доз.

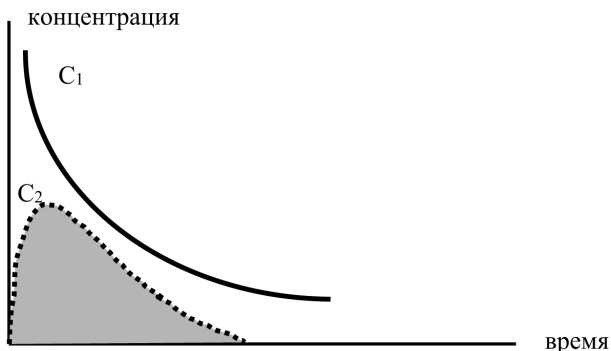


Рис. 2.2. Изменение концентраций препарата в плазме крови при различных путях введения, иллюстрирующее его сравнительную биологическую доступность

Примерная кривая изменения концентрации препарата при кумуляции представлена на рис. 2.3. Окончательная кривая имеет зубчатую форму; устанавливается *стационарное кинетическое состояние*, когда средняя концентрация (C_s на рис. 2.3.) между двумя последовательными введениями постоянна. Размах зубцов этой «пилы» в стационарном кинетическом состоянии образует *терапевтический диапазон* препарата, т. е. это разница между максимальной (C_{max} на рис. 2.3.) и минимальной (C_{min} на рис. 2.3.) концентрациями препарата в крови между его двумя последовательными введениями. Стационарное состояние устанавливается тогда, когда скорости введения и выведения препарата уравниваются.

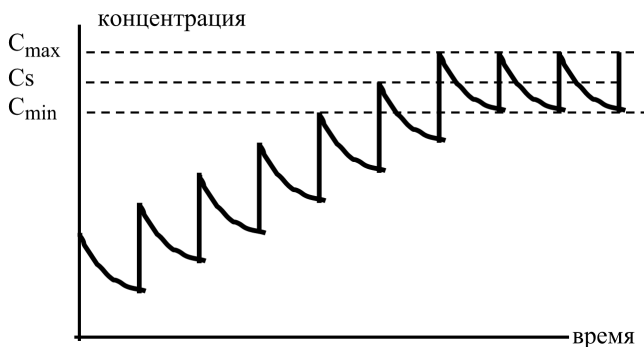


Рис. 2.3. Зависимость концентрации препарата в плазме крови в зависимости от времени при повторных введениях.

Объяснение в тексте

В большинстве случаев применяется не наибольшая допустимая доза, а наименьшая эффективная доза. Такая доза, которая поддерживает стационарный уровень препарата в организме, называется *поддерживающей дозой*.

Можно не постепенно повышать уровень лекарства в крови до стационарного состояния путём накопления поддерживающей дозы, а применить сначала более высокую *нагрузочную (ударную) дозу* (D_{load} на рис. 2.4.), выводящую препарат на средний терапевтический уровень, на среднюю концентрацию (C_s на рис. 2.4.), и только затем уже использовать поддерживающую дозу (D_{sup} на рис. 2.4.). Использование нагрузочной дозы особенно успешно в тех случаях, когда препарат быстро накапливается и медленно выводится, т. е. если у препарата большой $t_{1/2}$.

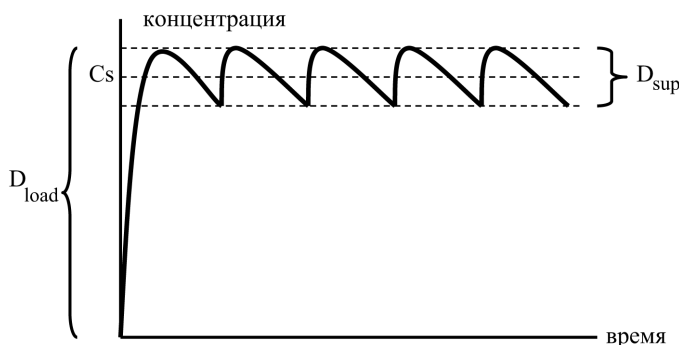


Рис. 2.4. Изменения концентрации препарата в плазме крови после первоначального введения нагрузочной дозы и дальнейшего использования терапевтических, поддерживающих доз.
Объяснения в тексте

2.4. Эффект препарата

Лекарственный препарат может оказывать своё действие непосредственно на месте применения, как это бывает с различными мазями, притирками, полосканиями. Так действуют местные анестетики (например, новокаин), с которыми многие из нас уже встречались у стоматолога или о котором, по крайней мере, слышали. Локальное действие препарата на месте его непосредственного приложения называется *местным*.

Однако большинство лекарственных средств, в том числе и применяемых из-за их местного действия, всасывается в кровь, разносится по всему организму и действует на все органы и ткани. Такое общее действие называется *резорбтивным* (от лат. *resorbeo* — поглощаю).

Помимо местного и резорбтивного, различают *прямое* и *рефлекторное* действия. Как прямое действие, так и рефлекторное может быть и местным, и резорбтивным.

При прямом действии эффект возникает из-за непосредственного контакта молекул препарата с тканью. Например, дезинфицирующие средства, убивающие микроорганизмы, противосвёртывающие препараты, действующие на молекулы свёртывающей системы крови, противоопухолевые лекарства, действующие на опухолевые клетки.

Это могут быть препараты, действующие непосредственно на синаптические рецепторы, на этапы синаптической передачи, например, седативные препараты, активизирующие ГАМК-ергическую систему, или многие гормональные препараты, действующие на эндокринные железы.

Чаще проявляется рефлекторное действие, опосредуемое через изменение функционального состояния систем организма, его нервных центров. Обычно в качестве примера приводят горчичники: эфирное горчичное масло раздражает рецепторы кожи, рефлекторно вызывая расширение бронхов и улучшение обмена органов дыхания при их заболеваниях. Ментол, входящий в состав валидола, рефлекторно расширяет сосуды сердца и улучшает кровоснабжение этого органа при спазмах.

По-видимому, можно считать, что нейро- и психотропные средства, действующие через изменение функционирования тех или иных медиаторных систем, также оказывают свой эффект рефлекторным путём. Эти препараты влияют на биохимию и физиологию избранных синапсов, что приводит в свою очередь к изменению функционального состояния. На такие явления, как боль, сон, те или иные чувства, т. е. на субъективное, лекарства не влияют. Считать, что сон наступает в результате активации тормозной ГАМК-ергической системы и угнетения импульсной активности большей части нейронов головного мозга, было бы чрезмерным упрощением. Известно, что естественный сон — очень сложное и разнообразное состояние. Сон во время общей анестезии и под действием снотворных средств сильно различается и отличается от естественного сна. Эти различия будут рассмотрены в соответствующих разделах в «Частной фармакологии». При этом именно угнетение возбудимости мембраны нервных клеток приводит к развитию местной анестезии или общего наркоза: чем сильнее ГАМК-ергическая активность, тем выраженнее снотворное и противосудорожное действие вещества: следовательно, всё же можно считать, что это проявления и местной активности препаратов.

«Мишенями» лекарственных веществ являются рецепторы (сенсорные и молекулярные), транспортные системы (например, ионные каналы), ферменты, гены. Биологически активное вещество

может действовать на разные мишени. Мишень (рецептор, фермент, ген), взаимодействие с которой обеспечивает эффект вещества, называется *специфической*.

Принцип действия молекулярного рецептора и понятия *аффинности* и *аффинитета*, были уже рассмотрены в главе 1.1. Однако эти понятия подходят и для оценки сцепляемости вещества с ферментом, геном или какой-либо другой молекулярной системой, образующей специфическую мишень лекарства.

Часть препарата может выводиться из эффекта путём связывания с *неспецифическими* мишенями, т. е. путём депонирования, например, в жирах, в плазме крови (см. 2.3.).

Если вещество, связавшись с мишенью, может прекратить своё действие только путём разрушения или выведения этого комплекса «мишень — вещество», то такое взаимодействие считается *необратимым*.

Если же вещество отсоединяется от мишени и дальнейший эффект зависит от того, подействует ли вещество на эту или другую мишень повторно или же разрушится, инактивируется или выведется, это взаимодействие называется *обратимым*.

Вещество может взаимодействовать только с какой-то одной специфической мишенью. В таком случае говорят о *специфическом* или о *избирательном взаимодействии* и ожидают *специфического* или *избирательного эффекта*. Однако, как было показано в разделе 1, одно и то же биологически активное вещество, один и тот же информон может вызывать множество нейротропных эффектов. Все они будут не первичны из-за интегративности нейробиологических функций. Абсолютной избирательности, как сейчас полагают, нет. Вещество хотя бы незначительно взаимодействует и с другими специфическими мишенями (см. главу 1.1. — Общие принципы регуляции биохимических функций) и, естественно, вызывает другие эффекты, помимо избирательного. Поэтому говорят не об абсолютной избирательности эффекта, а о *преимущественном действии*.

Неизбирательным может оказаться не какой-нибудь эффект, например, общее седативное действие, а наши неадекватные требования к препарату, когда мы требуем от него седативности для всех, кроме пилотов, автоводителей и ночных диверсантов.

2.4.1. Доза

Естественно, что эффект лекарственного средства в значительной степени определяется его дозой (концентрацией). *Доза* — это количество препарата.

Соответственно *разовая доза* — это количество лекарства на один приём (pro dosi), а *суточная доза* — в течение суток (pro die). Количество лекарства, используемое за всё время лечения, называется *курсовой дозой*.

В предыдущем разделе (см. 2.3.) уже говорилось о нагрузочной (ударной) и поддерживающей дозах (рис. 2.4.).

Минимальная доза, в которой лекарственное средство ещё оказывает своё лечебное действие, так и называется *минимальной действующей* или *пороговой*.

На практике применяется *средняя терапевтическая доза*, в которой у препарата проявляются лечебные эффекты у большинства пациентов. Однако поскольку мы очень различны, индивидуальная эффективная доза у препарата может очень варьировать, но существует *высшая терапевтическая доза*, которую превышать нельзя, хотя для данного индивидуума препарат может оказаться неэффективным, а более высокие дозы токсичными.

Доза, в которой лекарственное средство оказывает терапевтический эффект у половины испытуемых, называется *50-процентной эффективной дозой* ($ЭД_{50}$). Есть, соответственно, и $ЭД_{100}$ или $ЭД_{25}$. $ЭД_{50}$ — это не средняя терапевтическая доза. Средняя доза является средней между максимальной и минимальной, но вызывает эффект у большинства больных, а $ЭД_{50}$ — только у 50% больных. Показатель $ЭД_{50}$ используется для сравнительной оценки активности препаратов. Из двух лекарств активнее то, у которого меньшая доза вызывает тот же эффект, т. е. у которого $ЭД_{50}$ меньше.

Так же оценивается токсическая *50-процентная летальная доза* $ЛД_{50}$ (см. ниже).

Обычно дозы оцениваются в единицах массы вещества на единицу массы организма, получающего это вещество, например, в мг/кг, мкг/кг. Иногда, редко, доза может указываться в массе вещества на единицу поверхности тела, т. е. в мг/м², мкг/м². Вещества, вводимые ингаляционно, дозируются в концентрации во вдыхаемом воздухе (в объёмных процентах).

2.4.2. Токсичность

Токсическими называются эффекты препарата, связанные с ухудшением функционирования каких-либо систем или органов — пищеварения, дыхания, кровообращения, органов чувств. Развитие этих ухудшений должно приводить к патологии, инвалидности и, в конце концов, к смерти. Поэтому токсичность обычно определя-

ется по «периоду полужизни» LD_{50} . Это «50-процентная летальная доза», т. е. количество препарата, приведшего к гибели 50% животных при данном пути введения. При более подробных исследованиях могут быть оценены и LD_{100} , LD_{25} и т. п.

Показатели и тесты, которые оцениваются при изучении токсичности вещества, указаны в соответствующих справочниках, в частности в «Руководстве», которое приведено в рекомендуемой литературе. Это общий внешний вид, изменения массы тела, потребление пищи и воды, поведенческие, биохимические, физиологические, морфологические и гистологические показатели различных систем и тканей.

Доклинические исследования проводят на нескольких видах животных — на мышах, крысах, морских свинках, кроликах. В справочниках обычно приводятся таблицы соответствия доз, масс, площадей поверхности тела, иногда даже возрастов между этими животными и людьми.

Токсичность может быть *острой* и *хронической*. Острая токсичность оценивается после однократного воздействия вещества или после нескольких повторных воздействий через короткие интервалы времени (не более 6 ч) в течение суток, а хроническая — в течение не менее 2 суток, но длительность наблюдения (и введения вещества) может превышать 1 год. При этом может рассматриваться *отставленный* токсический эффект через много дней или месяцев после окончания введения.

Токсичность может возникать при приёме препарата в комбинации с другими лекарственными средствами в терапевтических дозах. В этих случаях один из препаратов (или оба) усиливает эффект другого до токсического уровня. Такие ситуации называются *лекарственной несовместимостью*. Препараты или классы, группы препаратов, с которыми данное лекарственное средство не совмещается (или комбинация может вызывать опасения) обязательно указываются во вкладыше к упаковке.

Токсическое воздействие препарата на развивающийся плод называется *тератогенностью*.

Этот термин появился в токсикологии во второй половине 50-х гг. XX в. после того, как в ФРГ в 1957 г. были описаны дети, родившиеся с аномалиями: их матери в течение беременности принимали успокаивающий и снотворный препарат талидомид. Затем было описано множество других тератогенных препаратов. Дети могли рождаться с настолько выраженной седативностью, что им для запуска дыхания приходилось делать искусственное дыхание. Это само по себе уже стрессировующий фактор; даже небольшое опо-

здание искусственного дыхания могло вести к слабой гипоксии, от которой в первую очередь страдала центральная нервная система.

К каким-то психотропным препаратам, которыми пользовалась беременная мать, у плодов развивалась зависимость, и отмена этого препарата вследствие родов вела к абстиненции (см. ниже), которую нужно было также лечить.

2.4.3. Побочное действие

В отличие от токсического действия *побочные эффекты* проявляются у вещества при введении в терапевтической дозе. *Основной эффект* — это тот, ради которого применяют данный препарат: у анальгетика это обезболивающее действие, у снотворного препарата — способность вызывать сон, у антибиотика — противомикробное действие. Наряду с основным эффектом препарат обычно оказывает и какое-то другое действие, часто множество других действий. Побочные эффекты в виде поражения тех или иных органов и функционирующих систем (печени, почек, крови и т. п.) могут переноситься тяжело и быть даже смертельно опасными. Однако во многих случаях эти побочные действия не влекут за собой явного заболевания, но в конкретной ситуации они не нужны, и люди с радостью обошлись бы без них, но вынуждены мириться с ними (и искать новые препараты без этих побочных эффектов или, по крайней мере, с меньшими побочными эффектами). Часто в других ситуациях побочный эффект становится основным, и препарат начинают принимать из-за этого «лишнего» эффекта. Так дело обстоит со многими психотропными препаратами, где одно и то же лекарство в зависимости от цели (от основного эффекта) относится к разным фармацевтическим классам и группам. Например, бензодиазепины применяются и как противотревожные средства (анксиолитики, см. 3.3.6.), и как снотворные, и как противосудорожные препараты (см. 3.3.5.).

От побочного, даже повреждающего, эффекта можно избавиться, прекратив приём препарата. В отличие от побочного действия осложнение требует дополнительного лечения.

Побочное действие может быть *первичным*, когда оно вызвано влиянием вещества на субстрат, вызывающий это побочное действие, как это происходит с бензодиазепинами, и *вторичным*, если оно обусловлено последствиями основного эффекта (например, ухудшение пищеварения, те же тошнота и рвота вследствие изменения микрофлоры кишечника после воздействия антибиотиков).

Всё вышесказанное относится к побочным эффектам неаллергической природы. Помимо них лекарства в терапевтической дозе могут вызывать отрицательные действия в виде *аллергических реакций*. Выделяют четыре типа лекарственных аллергий, но во всех случаях лекарственный препарат выступает в роли антигена и запускает ответную защитную иммунную реакцию организма. Они не зависят от дозы вещества и индивидуальны: кто-то чувствителен к одному препарату, кто-то к другому. Поэтому перед началом приёма средств, которые могут вызвать лекарственные аллергии, пациента проверяют на аллергическую чувствительность к данному веществу.

Побочные эффекты обязательно указываются во вкладыше к упаковке.

2.4.4. Повторное применение препарата

В главе 2.3. уже говорилось о материальной кумуляции при повторных применениях лекарственного средства. Помимо количественного накопления самого вещества в организме и увеличения таким образом его концентрации и дозы, может накапливаться также его эффект. В этом случае изменяется чувствительность организма к веществу и меньшие дозы могут вызывать больший эффект. Например, при алкоголизации этиловый спирт в конце концов настолько изменяет состояние нервной системы, что для возникновения ощущения опьянения становится достаточно меньшей дозы этанола, хотя сами молекулы алкоголя по-прежнему окисляются и продукты окисления не задерживаются в организме (см. 4.2.1.). Такое накопление эффекта называется *функциональной аккумуляцией*.

Вообще же при повторных воздействиях вещества на биологический субстрат чувствительность этого субстрата к веществу может изменяться. Если чувствительность повышается, это называется *сенсibilизацией*. Частным примером сенсibilизаций могут быть *аллергии*, в том числе лекарственные (см. 2.4.3.). Во всех случаях аллергические реакции индивидуальны и связаны с повышенной реакцией на какое-то вещество (наверное, многие сталкивались с аллергиями на тот или иной запах пыльцы). В отличие от сенсibilизаций при повторных приёмах препарата аллергии могут быть врождёнными.

Повышенная чувствительность может обнаруживаться уже при однократном приёме лекарственного средства и быть наследственной особенностью организма. Такое явление называется *идиосинкразией* (от греч. *idios* — своеобразный и *synkrasis* — смешение). Она

может возникать и на какие-то пищевые продукты или пищевые добавки. Проявляется идиосинкразия, как и аллергия, в виде отёка, сыпи, общего недомогания, тошноты, рвоты.

Если чувствительность понижается, то это *привыкание* (или *толерантность*). Толерантностью обладает большинство веществ, изменяющих настроение и мотивации, в частности многие психотропные препараты. Из-за привыкания эффект препарата в данной дозе снижается и для достижения прежнего эффекта дозу приходится повышать. Если требуется хроническое применение этого средства, то через какое-то время и к новой дозе наступает привыкание и количество вводимого вещества опять приходится поднимать. Так происходит до максимально допустимой дозы. Что делать дальше? Это одна из основных проблем таких препаратов, например, морфина. Неизлечимый онкологический больной начинает испытывать неустрашимые боли, а снять их уже нечем, так как лимит морфина как анальгетика исчерпан. К препарату развилась толерантность, и снять боль можно только ещё больше повысив его дозу, превысив максимально допустимую концентрацию. В большинстве стран превышать её врач права не имеет. Её превышение хотя и снимет боль, но может привести к смерти больного. Время от времени обсуждается проблема *автанизии* — умерщвления неизлечимых больных по их просьбе. Но всегда такие дискуссии остаются на стадии обсуждения: никто не решается законодательно утвердить автанизию.

Привыкание может быть *перекрёстным* — к веществам близкой химической природы. Например, привыкание к одному бензодиазепину может означать толерантность и к другому бензодиазепину.

Как и в случае с идиосинкразией, возможно очень быстрое привыкание — *тахифилаксия*. Она развивается после одного приёма. Например, введение эфедрина повторно через 10–20 мин. после первого воздействия может вызывать уже меньший подъём артериального давления.

Параллельно с привыканием может развиваться *синдром изменённой реактивности* — изменение формы реакции на вещество. Например, эйфория и сладкая расслабленность после первых употреблений опиоида при его дальнейших применениях меняется на активацию и повышение работоспособности (см. 4.2.3.).

При повторных воздействиях веществ, помимо привыкания, может развиваться *зависимость*, когда это вещество становится необходимо для потребляющего и от него нельзя сразу отказаться. В противном случае разовьётся *синдром отмены* (*абстинентный синдром* или просто *абстиненция*) — общее возбуждение, повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений,

которые сменяются депрессией, понижением давления и температуры тела, общей ломотой и головной болью, тошнотой и рвотой, потливостью, бессонницей. Иногда абстиненция настолько тяжела, что приходится принимать какие-то неотложные меры и спасать человека. Зависимость к лекарственным препаратам называется *лекарственной*. Сразу отменять препарат, к которому развилась зависимость, из-за абстиненции нельзя. Обычно этот препарат заменяют другим, менее эффективным, но действующим на те же мишени, т. е. через те же механизмы. Постепенное снижение дозы препарата также позволяет в конце концов отказаться от него, избежав синдрома отмены. Но на практике такой способ лечения мало пригоден: человек с зависимостью (например, наркоман) самостоятельно, сам, постепенно никогда не откажется от вещества (например, наркотика).

Различают *физическую зависимость* и *психическую зависимость*. В первом случае вещество включается в обмен веществ и становится элементом метаболизма. Отмена ведёт к разрыву метаболической цепи и к соматическим нарушениям вплоть до смерти. Так действуют препараты, имеющие эндогенные аналоги, например, бензодиазепины, этанол, морфин, героин и другие морфиноподобные вещества.

Психическая зависимость связана с активацией в мозге структур, обеспечивающих положительное подкрепление, удовольствие, наслаждение, активность и эйфорию — настроение улучшается, становится безмятежным, благодушным без изменения реальной ситуации. По мере развития привыкания такое субъективно приятное изменение настроения уменьшается и вещество применяется только для предотвращения синдрома отмены. Психическая зависимость всегда дополняет физическую, но может развиваться и самостоятельно. То есть вещество может не включаться в метаболизм, но вызывать зависимость, например, кокаин, марихуана, гашиш, ЛСД-25. На психической зависимости основано действие всех наркотиков, хотя многие из них могут вызывать зависимость и физическую.

По существу наркотиками можно называть все вещества, вызывающие зависимость и влекущие поэтому стремление к их повторному применению. Поскольку наркотик действует на подкрепляющие системы мозга, он вызывает ощущение наслаждения, конечного счастья, т. е. он становится смыслом жизни. Наркоман становится готов на всё для достижения этого смысла. Однако официально в Российской Федерации *наркотиками* называются только вещества, включённые в государственный список наркотиков и отвечающие медицинскому, социальному и юридическому критериям. Подробнее об этом рассказывается в разделе 4 «Наркология», в главе 4.1.

2.4.5. Комбинированное действие препаратов

Если применяют сразу несколько лекарственных средств, то говорят о *комбинированном действии* препаратов. Некоторые препараты нельзя использовать вместе. О лекарственной несовместимости уже говорилось в главе 2.4.2. Несовместимость может быть обусловлена повышением токсичности или усилением побочного действия хотя бы одного препарата, используемого в комбинации (1), ослаблением фармакологического эффекта хотя бы одного из препаратов (2) или химическим взаимодействием используемых в комбинации веществ (3). Последний случай, так называемая *фармацевтическая несовместимость*, может возникать как при непосредственном одновременном использовании нескольких лекарственных средств (одно из них становится нерастворимым и выпадает в осадок в шприце или уже в организме и, естественно, теряет терапевтические свойства), так и при изготовлении и хранении комбинированных препаратов. Первые два случая связаны с *фармакологической несовместимостью*, обусловленной потерей или изменением фармакологического эффекта препарата.

Изменение эффекта может быть связано с влиянием одного из веществ на кинетику других веществ — их всасывание, распределение, депонирование, транспорт, метаболизирование и выведение (*фармакокинетический тип взаимодействия*).

Например, противоэпилептическое и снотворное средство фенобарбитал (люминал) усиливает метаболизм салицилатов, в частности кислоты ацетисалициловой (аспирина), сокращая длительность их действия. Наркотические анагетика, такие как морфин, наоборот подавляют метаболизм ингибиторов МАО, продлевая и усиливая их действие вплоть до токсического эффекта (угнетение дыхания).

При *фармакодинамическом типе взаимодействия* изменение эффекта обусловлено воздействием одного из веществ на механизмы действия другого вещества. Например, один из комбинируемых препаратов может быть агонистом-миметиком или антагонистом и взаимодействовать с рецептором. Если эффект другого лекарства обусловлен воздействием на тот же рецептор, то последствия воздействия двух веществ на один и тот же рецептор будут определяться аффинитетом каждого из них и направленностью действия каждого из препаратов. Одно из веществ может усиливать действие другого, конечный эффект будет усиливаться. Это *синергизм* (от греч. *synergos* — действующие вместе).

При синергизме эффект может быть *суммированный (аддитивный)* (от лат. *additio* — прибавление), когда комбинированное дей-

ствие синергичных препаратов равно простой сумме эффекта каждого из них. Так действуют многие общие анестетики, используемые для наркоза. Если же при комбинации веществ эффект значительно превышает их простую сумму, то говорят о *потенциации*. Например, наркотический эффект общих анестетиков потенцируется антипсихотическими средствами. Известным потенциатором является алкоголь, а его угнетающее ЦНС действие в свою очередь потенцируется антипсихотическими и противотревожными препаратами.

Если оба взаимодействующих вещества действуют на один и тот же субстрат, то синергизм *прямой*, если же точка их приложения различна, то синергизм *косвенный*.

Если хотя бы одно из комбинируемых веществ ослабляет эффект другого, то это *антагонизм*. Он, как и синергизм, может быть прямой и косвенный.

Естественно, α -адреноблокаторы подавляют эффект адреналина, используемого как лекарство, а симпатолитики ослабляют эффект симпатомиметиков. Новокаин ослабляет противомикробное действие сульфаниламидных препаратов.

Возможен и *синергоантагонизм*, когда один эффект препарата усиливается, а другой ослабляется. Например, α -адреноблокаторы ослабляют стимулирующее действие адреналина на α -адренорецепторы сосудов, но усиливают его действие на их β -адренорецепторы.

2.4.6. Зависимость эффекта от индивидуальных особенностей организма

Зависимость эффекта от возраста

Всем известно, что чувствительность к лекарствам с возрастом меняется. Есть даже препараты, специальные для того или иного возраста. Поэтому выделяют *внутриутробную* фармакологию, касающуюся воздействия веществ на эмбрион и плод, фармакологию *перинатальную*, затрагивающую влияние веществ на плод от 24-недельного возраста до родов и на новорождённого до четырех недель, *педиатрическую* фармакологию, касающуюся воздействия лекарственных препаратов на детей, и, наконец, *гериатрическую* фармакологию, рассматривающую воздействие химических соединений на стариков. Фармакология, изучающая воздействия на взрослых людей, не выделяется в какую-то специальную область.

Развивающийся организм ещё не имеет полного набора ферментов, участвующих в процессах как всасывания и распределения, так и метаболизма и выведения вещества. Поэтому чувствительность

такого организма к веществу может значительно отличаться от чувствительности взрослого: ещё не так работают желудочно-кишечный тракт, печень, почки, системы синтеза. Ещё не зрелы ГЭБ и иммунная система, несформирована ЦНС, на которую должно было бы воздействовать нейро- или психотропное средство. Чувствительность синаптических рецепторов в эти ранние периоды жизни могут резко отличаться от взрослого состояния как в сторону большей чувствительности и токсичности, так и в сторону меньшей чувствительности и неэффективности. О токсичности при воздействии на плод как о тератогенности уже говорилось в разделе 2.4.2. Новорождённые также более чувствительны к многим веществам, действующим на ЦНС, например, к этанолу, морфину. Для новорождённых очень токсичны ранние антибиотики, в частности левомицетин, поскольку у этих детей ещё нет ферментов для расщепления таких лекарств. В Государственной фармакопее имеется специальная таблица высших разовых и суточных доз ядовитых и сильнодействующих веществ для детей разного возраста. Упрощённо дозу ребёнка можно рассчитать по формуле:

$$D = D_n / 20,$$

а точнее

$$d = D_n / 24$$

или по формулам Кларка

$$d = D_m / 70$$

или Юнга

$$d = D_n / (n + 12)$$

где d — рассчитываемая доза ребёнка, D — стандартная доза взрослого, n — возраст ребёнка в годах, а m — масса ребёнка в килограммах.

При этом на ранних стадиях онтогенеза вещество может воздействовать на развитие какой-то системы функций, что будет заметно при полном включении этой системы через много лет, т. е. эффект может оказаться отставленным. Если эта система не используется в первые месяцы и годы после воздействия, то изменений развития сразу можно не заметить. В дальнейшем же дефекты развития могут оцениваться как отставания нервно-психического развития и различные нервно-психические патологии неясного происхождения. Зная причины таких патологий, можно предупреждать и фармакологически исправлять их, ограждая будущих матерей и новорождённых от ненужных воздействий или применяя дополнительные биохимические корректоры.

В пожилом и старческом возрасте всасывание и обмен веществ и выведение в целом замедляется. В результате, с одной стороны, сни-

жается эффективность многих лекарственных препаратов, с другой стороны, замедляется метаболизм этих соединений и они становятся более токсичными. Поэтому, как и в детском возрасте, в старости набор химических препаратов и их доза ограничены прежде всего безопасностью, а также и целесообразностью применения.

Отдельно можно рассматривать фармакологические способы борьбы со старостью, попытки замедления старения (и как следствие — продления жизни). Профессор Медицинского университета штата Нью-Джерси в США Алексей Рязанов, рассуждая на эту тему в телепередаче «Анатомия старения» из цикла телепрограмм Александра Гордона «Ночные диалоги», подчеркнул, что речь идёт именно о продлении активного периода жизни, фактически о продлении молодости, а не просто жизни. С этой целью ведутся эксперименты на короткоживущих животных, т. е. в таких экспериментальных моделях, где легко проследить даже многократное удлинение жизни. Показано, что выключение с помощью химических веществ, т. е. фармакологически, некоторых генов в основных экспериментальных моделях (у червячков *сиэленсов*, на которых в основном изучается старение, и у плодовых мушек *дрозофил*) увеличивает продолжительность жизни в несколько раз. То же самое получается и на мышах, хотя эти эксперименты не так многочисленны. Поскольку основные биохимические механизмы у этих очень различных животных оказались одинаковы, можно полагать, что и у человека эффект будет тот же.

Выяснено, что старению способствует накопление «вредных» белков, которые «испортились» свободными радикалами и должны быть заменены новыми, «хорошими» белками. Количество этих испорченных белков уменьшается так называемыми антиоксидантами, которые поглощают свободные радикалы. Следовательно, и здесь есть принципиальная лекарственная возможность так или иначе воздействовать на старение и препятствовать ему.

В конце концов должна быть создана «таблетка», способ продления активного молодого состояния, не создающего экономических, социальных, этических проблем для общества. Поскольку при этом должны сохраниться физиологические и биохимические процессы, эффективная доза в 70—100 лет не будет отличаться от дозы в 25—45 лет. Та фармакология, которая занимается механизмами старения, продления молодости, фармакология, которую можно было бы назвать *геронтологической*, в какой-то степени противоположна фармакологии гериатрической — первая полностью отменяет или сдвигает на более поздний возраст закономерности и правила последней.

Зависимость эффекта от пола

Половые различия связаны в значительной степени с различиями гормональными, т. е. биохимическими, поэтому следует ожидать различий фармакологических эффектов у разных полов. Кроме того, в связи с эстральной цикличностью у самок (у человека — в связи с менструальной цикличностью у женщин) эффект может меняться в зависимости от фазы цикла. Клинические наблюдения по половым различиям эффектов пока недостаточны, но в эксперименте на животных неоднократно показывалась более выраженная эффективность соединения у особей того или иного пола. Например, самки более чувствительны к никотину и стрихнину.

Зависимость эффекта от наследственных факторов

Помимо зависимости эффекта от пола естественно существует индивидуальная чувствительность. Все мы знаем, что одно и то же вещество, например, алкоголь, на разных людей действует по-разному. Доза, концентрация вещества, вызывающего один и тот же эффект у разных лиц может различаться в десятки раз. Такая разница может быть обусловлена и фармакокинетическими различиями. Область фармакологии, изучающая зависимость эффекта от наследственных факторов, называется *фармакогенетикой*. Обычно сюда же включают и изучение индивидуальных особенностей эффекта: выведены линии животных более или менее чувствительные к соответствующему действию препарата или даже реагирующие на один и тот же препарат различно.

Например, в экспериментах показано, что чувствительность к этанолу и возможность развития алкоголизма зависит от скорости его метаболизма; есть линии крыс, устойчивые и предрасположенные к этиловому спирту. Животные последней группы в условиях свободного выбора из двух поилок выбирают ту, в которую налит разведённый алкоголь, а крысы первой группы предпочитают воду. По-видимому, учитывая близкое сходство биохимии животных, и у людей помимо социальных работают те же биологические механизмы. Известны регионы планеты, коренные жители которых более чувствительны к алкоголю; возможно, из-за этого там он не является элементом культуры и одним из продуктов питания (см. 4.2.1.).

Есть регионы и целые страны, где у населения активность ферментов, участвующих в биотрансформации многих психотропных соединений, ниже, чем у европейцев, а многие вещества и растения, в которых они содержатся, не считаются наркотиками и с древних времён применяются просто как развлечение без катастрофических последствий.

Показано, что у лиц с тревожно-мнительным характером уровень метаболизма психотропных препаратов обычно меньше, а, следовательно, и толерантность к этим лекарственным средствам чаще ниже.

Также в экспериментах на крысах показано, что эти животные делятся на более тревожных и менее тревожных. У них разная концентрация («плотность») бензодиазепиновых рецепторов в мозге, и синтетические противотревожные бензодиазепины оказывают на них, естественно, разное по выраженности действие и в разных концентрациях: у кого-то снимается страх и повышается активность, а кто-то засыпает.

У людей с дефицитом в крови фермента холинэстеразы, разрушающего миорелаксант дитилин, который применяется во время операций для расслабления мышц (миорелаксации), действие препарата продлено с 5–7 мин. до 6–8 ч.

При другом наследственном заболевании, фенилкетонурии, резко усиливается действие адреналина и норадреналина, возрастает опасность адреналинового шока.

При синдроме Райли–Дея усиливается влияние и повышается токсичность общего анестетика фторотана.

Есть множество наследственных заболеваний, при которых эффект ослабляется вплоть до исчезновения или препарат становится токсичным. При этом эффект лекарственного средства из-за каких-то генетических особенностей организма может изменяться качественно. О таких атипичных реакциях организма на вещество, идиосинкразиях, уже говорилось выше (см. 2.4.4.). Например, такие ненаркотические анальгетики, как кислота ацетилсалициловая и фенацетин, могут вызывать гемолиз крови.

Подробнее с этим вопросом можно ознакомиться в «Лекциях по фармакогенетике» С.Б. Середина (2004).

Зависимость эффекта от времени года и суток

Мы живём на Земле, где все живые организмы, в том числе и мы, подчиняются своим биологическим часам, которые соотносят все процессы организма с цикличностью процессов на планете. Этому должны быть подчинены и физиологические и биохимические процессы, обеспечивающие эффект лекарственного препарата.

Прежде всего, это сезонные изменения, которые исследованы довольно плохо. По крайней мере каких-то явных сезонных зависимостей не обнаружено. В то же время изменение длительности светлого времени, числа солнечных дней, дождливость могут влиять на настроение, эмоциональный фон. Все знают, что обычно весной,

когда изменяется уровень различных гормонов, меняется и настроение, активность. Соответственно меньше может требоваться противотревожных и антидепрессивных препаратов. Эффект препарата может зависеть от сезонных изменений характера пищи, а кинетика препарата, скорость его всасывания, разрушения и выведения — от сезонных колебаний температуры окружающей среды.

Астрономические суточные ритмы отражаются на чередовании функциональных состояний сна и бодрствования, во время которых качественно изменяется активность нервной и эндокринной систем. Это проявляется в биологических суточных ритмах (циркадных или циркадианных ритмах, от лат. *circa* — около, *dies* — день). Влияние этой ритмики на действие, активность веществ исследует специальная область фармакологии *хронофармакология*, которую, как и всю фармакологию, можно поделить на *хронофармакодинамику* (или *хронестезию*) и *хронофармакокинетику* (или *хронокинетику*).

В течение суток эффект лекарственного средства может изменяться как количественно, так и качественно. Обычно препарат более эффективен в период максимальной активности: в дневное время суток — у людей, ночью — у ночных животных.

Например, седативный, успокаивающий, снотворный эффект ярче проявляется в период активного бодрствования, т. е. днём (когда есть что подавлять), а стимулирующее действие — вечером и ночью, когда наступает обычное время сна (и есть что стимулировать). Обычно анальгетический эффект морфина максимален в начале второй половины дня и меньше ночью и ранним утром. О различии эффекта мелатонина у дневных и ночных животных говорилось, когда речь шла о эпилепсии (см. 1.4.8.).

Токсичность вещества, как и терапевтический эффект, также меняется в течение суток.

Например, в экспериментах показано, что ЛД₅₀ фенобарбитала, препарата с выраженным седативным эффектом, используемого как противосудорожное и снотворное средство, в разное время суток колеблется от 0% до 100%.

В течение суток могут меняться всасываемость, метаболизм и выведение вещества и продуктов его обмена, т. е. фармакокинетические показатели.

Например, существенно меняется метаболизм общего анестетика гексобарбитала, поэтому для одной и той же глубины наркоза в разное время суток может понадобиться разное количество препарата. Психостимулятор фенамин в наибольших количествах выделяется ранним утром, а литиевые препараты, используемые для лечения маний, днём (если вводятся внутрь).

Сдвиг режима сна и бодрствования в связи с изменением рабочего расписания, например, приводит к постепенному изменению и хронофармакологических показателей; в конце концов дневные параметры, соответствующие максимальному бодрствованию, становятся ночными, а ночные, некогда соответствовавшие сну, — дневными.

Сами препараты могут изменять биоритмы, увеличивая их амплитуду и сдвигая фазы.

Обычно во вкладыше с инструкцией и описанием эффектов, доз, механизмов препарата содержится информация об особенностях действия лекарства в то или иное время суток и о том, когда лучше принимать данное средство, а когда этого не следует делать.

Подробнее достижения и проблемы хронофармакологии отражены в книге Э.Б. Арушаняна (2005).

Зависимость эффекта от конкретного состояния организма

Эффект лекарственного средства, наконец, может зависеть от конкретного состояния организма в момент приёма препарата, определяемого не только наследственными факторами, временем года и суток, возрастом, но и патологией, усталостью, привычками. Выше уже говорилось о том, что противотревожное действие заметно на фоне тревоги, стимулирующее — на фоне вялости, сонливости и утомления, жаропонижающее — при лихорадке, а обезболивающее — при боли. На эффект может оказать влияние сытость, на всасывание — наполненность желудка и кишечника. При заболевании может измениться функционирование печени и почек, что изменит фармакокинетику лекарства.

2.5. Плацебо

В главе 2.1. уже говорилось о плацебо, однако психологу следует знать об этом больше. Поэтому плацебо посвящена целая глава.

В наиболее широком понимании *плацебо* — это любой компонент лечения, который намеренно используется ввиду его неспецифического, психологического или психофизиологического действия или который используется ради его ожидаемого, но неизвестного больному и врачу врачу направленного неспецифического влияния на больного, симптом или болезнь. Из этого определения следует, что всякое лечение, все медицинские процедуры — плацебо. То есть это любая деятельность, проводимая с каким-нибудь средством или без него и направленная на выздоровление больного.

В главе 2.1. давалось более узкое фармакологическое определение плацебо как лекарственной формы, по внешним свойствам идентичной лекарственному препарату, но без биологически активной субстанции. Иными словами: это — препарат или вещество, даваемое для удовлетворения символической потребности пациента в лекарстве или применяемое в качестве контроля в исследованиях истинной эффективности лекарства.

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

Как уже говорилось, внешне форма плацебо имитирует заменяемую лекарственную форму. Для фабричного изготовления плацебо используют чаще всего крахмал, тальк, каолин, мел; для растворов — физиологический раствор (0,9% NaCl).

Плацебо может быть *простым* (или стандартным), когда имеется один из названных выше наполнителей, и *сложным*, когда плацебо содержит дополнительные ингредиенты, имитирующие качества или побочные эффекты замещаемого лекарства, например, горький вкус или сухость во рту.

С самого начала применения плацебо стало ясно, что индифферентное (inactive) плацебо — неадекватная замена и неадекватный контроль лекарственных препаратов, так как они практически всегда имеют какие-то побочные эффекты. Это сразу же различается как пациентами, так и медперсоналом.

Плацебо не должно отличаться от препарата по размеру, форме, массе, цвету, поверхности, упаковке.

На упаковках плацебо (флаконах с таблетками или драже, ампулах с растворами), как и на упаковках с лекарством, типографским способом напечатаны название имитируемого лекарства, доза, способ применения и т. п. Имеется лишь одно незаметное отличие (как водяные знаки на денежных банкнотах), например, какая-нибудь тонкая полоска или другим цветом тонко напечатанное слово.

Часто в качестве плацебо используют таблетки или даже порошок пищевой соды, аскорбиновой кислоты, глюкозы или других случайных, нередко самодельных, средств, что неверно.

Наиболее часто лекарство идентифицируется пациентом по цвету. Часто, не зная названия препарата, он тем не менее помнит, что «утром дают одну синенькую, днём жёлтую, а вечером перед сном добавляют белую». *Цветные таблетки плацебо эффективнее бесцветных.*

Большинство цветов, в том числе и те, в которые окрашена лекарственная форма, вызывают ассоциации, исторически сложившиеся в обществе, искусстве, религии. Восприятие цвета, отношение к нему индивидуально. Поэтому цветовые ассоциации могут влиять на организм как через лекарство, так и через плацебо. Сам цвет уже является плацебо в широком понимании этого слова (см. первое определение).

Эффективность выше у плацебо красного, жёлтого или коричневого цветов, чем у синего или зелёного плацебо. Последние ассоциируются с ядовитыми веществами или с препаратами только для наружного применения.

Однако зелёный цвет в лечении панических состояний эффективнее розового. Эффективность повышают свежие и яркие цвета. Жёлтому цвету приписывают оптимальное действие при депрессии. Для успокаивающего действия предпочтительнее синий или зелёный цвет.

В отношении вкуса особенно важна горечь. С детства существует представление, что «лекарства горькие». Поэтому горькое плацебо может быть эффективнее вещества (например, кофеина), которое оно имитирует.

Таблетки и капсулы плацебо большего размера вызывают и больший эффект, однако то же относится и к очень маленьким таблеткам и капсулам; то есть *очень большие и очень маленькие таблетки и капсулы эффективнее средних.*

При этом нужно учитывать, что назначение врачом таблеток большего размера после меньших может вызвать у больного опасения, что его состояние ухудшилось и для лечения требуется увеличить дозу. Эти опасения могут сказаться на эффекте в зависимости от типа личности и отношения к болезни (см. ниже). Следовательно, изменение формы лекарства требует специальных комментариев врача.

Для эффективности плацебо (и препарата) имеет значение лекарственная форма: в качестве снотворного жидкая форма эффективнее белой таблетки, но не превосходит цветную. Эффективность лекарственных форм в порядке убывания можно представить следующим образом: инъекционные препараты → драже → таблетки → свечи.

Важно *количество приёмов лекарства*: уменьшение числа доз препарата (количества его приёмов) повышает уверенность пациента в успешности лечения, увеличивает его доверие к медперсоналу и повышает готовность и желание лечиться.

Эффект плацебо имеет и цена лекарства. Распространены представления, что более дорогой продукт — лучшего качества, что «бесплатный сыр бывает только в мышеловке», «скупой платит дважды» и т. д., хотя в действительности в соответствии с экономическими законами цена складывается из многих компонентов, которые в разных случаях могут быть разной стоимости или даже отсутствовать.

В больнице Альберта Швейцера в Ламбарене (Габон) пациенты-африканцы попросили у врачей разрешение платить символическую цену за медикаменты (всё остальное — питание, уход, процедуры, операции и т. п. — было бесплатно), так как, по их мнению, бесплатные лекарства ненастоящие.

Здесь не обсуждается высокая цена, не позволяющая пациенту покупать лекарство. Это не психофармакологическая, а социальная проблема. Психофармакологи могут только участвовать в создании новых более дешёвых лекарственных форм и новых более дешёвых препаратов. Однако это тоже очень дорогой процесс; о нём говорилось в главе 2.1.

Конечно, *важна реклама*, в первую очередь — *репутация лекарства среди населения*, т. е. вербальные факторы. Терапевтический эффект может во многом определяться информацией (в данном случае играющей роль плацебо), полученной от родственников, знакомых, соседей. Воздействие положительной или отрицательной оценки родителями, членами семьи изменений состояний пациента (ребёнка, взрослого), получавшего плацебо, называется *родительским или семейным плацебо-эффектом*.

Психологическое воздействие имеет название препарата, его благозвучность для данного языка, краткость, произносимость, язык надписи на упаковке (о патентовании и торговле названиями лекарственных средств см. 2.1.). Многие предпочитают импортные средства; поэтому отечественные препараты, и так имеющие нерусское, обычно международное, наименование, называются «по-заграничному» (ноотропил вместо пирацетама и седуксен вместо сибазона). Названия на упаковках могут писать латинскими буквами.

Неудачное название даёт основание подозревать у лекарства какое-то иное, отличное от реального и даже противоположное действие.

Например, успокаивающий препарат фенибут назван от фенильного радикала («фени») и бутирум («бут»), т. е. масляная. Окончание

«бут» по-русски звучит грубо, напоминая удар. Кроме того, название препарата мужского рода, что также огрубляет название. Возможно, исходное название этого препарата «фенигама» (т. е. фенильное производное гамма-аминомасляной кислоты) было удачнее.

Детские формы (малые дозы) лекарства могут иметь название, характерное для данного языка как уменьшительное от основного.

Например, тизерцин (левомепромазин) для детей называется «тизерцинеттой».

Часто лекарство с новым названием оказывается эффективнее этого же препарата со старым, уже известным названием. Отсюда практическая рекомендация: «пользуйся новыми лекарствами до тех пор, пока они действуют».

Однако есть пациенты, предпочитающие старые, «проверенные» лекарства. Эти люди могут просить выписать препарат, который уже не выпускается из-за наличия более эффективных и менее токсичных заменителей. Но раньше, 20–30 лет назад, когда пациент был другим (моложе, возможно здоровее), это средство ему якобы очень помогало.

Следовательно, эффект названия как плацебо индивидуален.

Для эффекта лекарства имеют значение взаимоотношения больного и врача, прежде всего отношение пациента к врачу. Влияние врача на плацебо-реакцию больного называется *ятроплацебогенезом*. Ятроплацебогенез может быть прямым, касающимся реального поведения врача, понимания им заболевания и отношения врача к заболеванию, и косвенным, связанным с ожиданиями больного.

Здесь важен облик врача, совпадение реального облика с представлениями о «идеальном враче». Обычно по мере удлинения срока лечения, общения больного с врачом, пребывания в клинике сходство реального лечащего врача с образом «идеального врача» увеличивается. У больных с разным характером заболевания — хирургическим, травматологическим, терапевтическим, неврологическим, психологическим и наркологическим — как образ «идеального врача», так и степень его совпадения с реальным врачом различаются.

Для эффекта лекарства важное значение имеет отношение пациента к болезни. Есть люди, переоценивающие её значение в своей жизни и «зарывающиеся» в ней; такой тип поведения называется *гипернозогнозией*. Может быть противоположное явление, когда больные недооценивают (*гипонозогнозия*) свое заболевание и даже не обращают внимание на заболевание, игнорируют его (*анозогнозия*).

Создана компьютерная психодиагностика «типа отношения к болезни» (ТОБОЛ), воспроизводящая ранее разработанную психо-

логическую диагностику ТОБОЛ. С помощью опросника определяются личностные психотерапевтические «мишени», основываясь на которых возможна дальнейшая коррекция неадекватных реакций личности на болезнь, а, следовательно, на лечение, в том числе и на лекарство. При оценке, в частности, определяют вероятностную связь между ТОБОЛ и величиной и характером (положительный, отрицательный, смешанный) плацебо-эффекта.

Из всего вышесказанного следует, что плацебо само обладает целебным действием. Возникает вопрос о возможности применения плацебо для лечения с психотерапевтическими целями. Вопросы о том, можно ли вообще назначать больному «пустышку», а тем более не предупредив его, обсуждаются. Есть как сторонники, так и противники плацебо-терапии. Тем не менее, такие методы лечения алкоголизма, как «кодирование», «подшивки», «торпеды» применяются. Каких-либо международных или государственных законов, кроме законов ФРГ (1990 г.), регулирующих применение плацебо для лечения, не известно. Судя по всему, плацебо-терапия не запрещена, а основные принципы её применения — «не навреди» и «всё на благо больного».

Плацебо-эффект может быть *положительным*, когда после применения плацебо происходят какие-то положительные сдвиги в функционировании организма (улучшение самочувствия или сна, показателей деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной системы, появление чувства бодрости, радости, оптимизма, новых планов, ослабление или исчезновение болезненных симптомов), или *отрицательным*, вызывающим противоположные изменения (ухудшение показателей здоровья или конкретной болезни, появление нежелательных явлений, симптомов — сонливости или бессонницы, тревоги, паники, апатии, тошноты, рвоты, головных болей и т. д.). Отрицательный плацебо-эффект часто называют *ноцебо*.

Положительный плацебо-эффект иногда используется для дифференцировки с терапевтическим эффектом лекарства при установлении подлинной эффективности препарата: все положительные эффекты, дополняющие положительный плацебо-эффект, относятся к истинному действию препарата, хотя это не исключает наличия у препарата и собственно биологически активной субстанции эффектов, продемонстрированных плацебо. Отрицательный плацебо-эффект дифференцируют с токсическим и побочным действием препарата.

При *смешанном* (микст) плацебо-эффекте наблюдаются и положительные, и отрицательные явления у одного и того же лица. Например, улучшился сон, но появилась сухость во рту, или исчезли

неприятные ощущения в области сердца, но появилась тошнота. Соотношение положительных и отрицательных эффектов может быть разным как у разных людей, так и у одного и того же человека в разное время (при повторных приёмах плацебо).

Лица, у которых наблюдается любой плацебо-эффект, называются *плацебо-реакторами* (или плацебо-респондерами), а те, у кого не наблюдается никаких изменений после воздействия плацебо, называются *плацебо-нереакторами* (или абсолютными плацебо-нереакторами). В соответствии с типом плацебо-эффекта различают положительных, отрицательных и смешанных (микст) плацебо-реакторов.

Положительный плацебо-эффект наблюдается у 30–35% больных любыми заболеваниями. У психических больных он достигает 60%. Положительный плацебо-эффект наблюдается обычно у лиц, более зрело относящихся к окружающему, лучше дифференцирующих хорошее и плохое.

Отрицательный плацебо-эффект наблюдается у 3,3% испытуемых и у 10,7% психических больных. Этот отрицательный плацебо-эффект может достигать такой интенсивности, что говорят о «токсическом плацебо». По-видимому, в организме может быть какая-нибудь ослабленная функция, какое-то дефектное звено, проявляющееся при любой нагрузке, в том числе при внутренних нервно-психических перестройках под влиянием плацебо.

Быстрота наступления плацебо-эффекта помогает отделить его от фармакологического действия вещества.

Например, при плацебо-эффекте аспирина головная боль может пройти через несколько минут после перорального приёма лекарства (или плацебо), тогда как сам аспирин всасывается и появляется в крови только через полчаса.

В действии плацебо имеются подъём, плато и спад, может наблюдаться суточная ритмика. После постепенного развития эффекта действие плацебо может сохраняться месяцами. При этом плацебо-эффект с течением времени может меняться на смешанный, противоположный, изменяться по величине, могут появляться дополнительные показатели или исчезать некоторые из ранее выраженных, т. е. плацебо-эффект нестабилен. Плацебо-нереакторы могут становиться реакторами и наоборот, как и при приёме лекарственного средства. Постепенное исчезновение плацебо-эффекта может быть таким же частым, как и при действии препарата.

По-видимому, в ряде случаев приём плацебо вызывает привыкание, потому что отмена плацебо вызывает «плацебо-абстинентный синдром», который может протекать настолько тяжело, что требует госпитализации. Купируется этот синдром отмены приёмом плацебо!

Поскольку фундаментом плацебо-эффекта является функционирующая нервная система, доводящая факт и особенности лечения до сознания, плацебо-эффект можно исключить только путём наркоза.

Плацебо-эффект регистрируется и у животных, поэтому в экспериментах условия опыта в контрольной группе следует максимально приближать к условиям в подопытной группе («активный» контроль). Например, совершать те же манипуляции, что и с подопытными животными — делать хирургические операции, инъекции, просто брать в руки («хэндлинг»), за исключением введения биологически активной субстанции. Вместо неё, например, вводят растворитель (им часто бывает физиологический раствор, т. е. 0,9% NaCl). Для полноты эксперимента проводят и «пассивный» контроль, где животных только тестируют, оценивая измеряемый показатель, но не трогают перед опытом. Это позволяет уже в эксперименте разделить истинный эффект вещества и эффекты, связанные с процедурой опыта.

2.6. Отравления нейротропными препаратами

Среди лекарств нейротропные средства занимают первое место среди препаратов, которыми травятся в бытовых условиях (3/4 среди всех отравлений). Такие отравления могут быть как случайными (чаще), так и специально с суицидальными целями. Как правило принимают сразу несколько препаратов, эффекты которых могут нивелировать друг друга, давать картину, нехарактерную для отдельного лекарства и специфическую для каждого конкретного случая. Это затрудняет диагностирование. В настоящее время наблюдается больше отравлений трициклическими антидепрессантами и бензодиазепинами.

Чаще отравления нейротропными препаратами бывают у тех, кто имеет к ним доступ, т. е. прежде всего у людей с нервно-психическими расстройствами. Дети глотают капсулы и таблетки из-за их яркой окраски или красочной упаковки. Иногда по этой упаковке удаётся установить, что принял отравившийся.

Помимо *осмотра места происшествия* диагноз ставится на основе *клинической картины заболевания* (отравления) и *лабораторных анализов* крови, мочи и других *биологических жидкостей*. В случае смертного исхода судебно-медицинской экспертизой проводится *патоморфологическая диагностика* (обнаружение посмертных признаков отравления). У каждой группы нейротропных средств есть

свои характерные симптомы отравления (как и методы оказания помощи). Некоторые из них приведены Д.И. Малиным (2000) в специальной таблице (см. Рекомендуемую литературу).

Для дезинтоксикации в случае отравления применяют усиленное *выделение токсического вещества из организма* (промывание желудка, переливание и очистка крови, применение мочегонных средств и т. д.) и *инактивацию токсического вещества* с помощью усиления его метаболизма, поглощения, например, активированным углем. Для отдельных групп нейротропных препаратов имеются специфические *антидоты* (противоядия): для опиоидов и кофеина — налорфин, для барбитуратов и бензодиазепинов — бемегрид. Параллельно ведётся непрерывное слежение за жизненно важными функциями организма для их защиты и поддержания в случае необходимости.

РАЗДЕЛ 3.

ЧАСТНАЯ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

В данном разделе описываются конкретные классы и группы нейротропных и психотропных лекарственных средств. Классификация первой половины 2000-х гг. приведена ниже. В ней последовательность фармакологических групп — в алфавитном порядке. Для удобства изложения используется другая последовательность описания лекарственных групп. Например, «Местные анестетики» по официальной классификации относятся к «Нейротропным средствам» и помещаются между классами психотропных препаратов, «Анксиолитиков» и «Антидепрессантов», с одной стороны, и «Нейролептиков» — с другой, а в данном учебнике их описание как средств, действующих на афферентную иннервацию и оказывающих болеутоляющее действие, помещено в конце изложения сведений о лекарственных средствах, влияющих на периферическую афферентную иннервацию, но перед препаратами центрального действия, используемых для борьбы с болью — перед «Ненаркотическими анальгетиками». «Наркозные средства» («Общие анестетики»), применяемые в хирургии для борьбы с болью и стрессом во время операций путём выключения сознания, завершают ряд анальгетических средств, а их альтернатива, оживители — «Аналептики» следуют за ними как контрастная противоположность. Затем представлены классы менее мощных седативных средств, «Противоэпилептические средства» и «Транквилизаторы» и т. п. «Местноодрожжающие средства», официально относящиеся к «Нейротропным средствам», также влияющие в основном на периферическую иннервацию, в данной книге описываются перед «Местными анестетиками». Уже несколько лет в нейротропных препаратах отсутствуют «Снотворные средства». Со снотворными целями применяют препараты разных нейротропных классов, где гипногенный эффект считается побочным.

Классификация фармакологических групп (по «Энциклопедии лекарств», 2004):

1. Вегетотропные средства.
 - 1.1. Адренолитические средства.
 - 1.1.1. α - и β -адреноблокаторы.
 - 1.1.2. α -адреноблокаторы.
 - 1.1.3. β -адреноблокаторы.
 - 1.1.4. Симпатолитики.

- 1.2. Адреномиметические средства.
 - 1.2.1. Адрено- и симпатомиметики (α -, β -).
 - 1.2.2. α -адреномиметики.
 - 1.2.3. β -адреномиметики.
- 1.3. Холинолитические средства.
 - 1.3.1. м-холинолитики.
 - 1.3.2. н-холинолитики-ганглиоблокаторы.
 - 1.3.3. н-холинолитики-миорелаксанты.
- 1.4. Холиномиметические средства.
 - 1.4.1. м-, н-холиномиметики, в том числе антихолинэстеразные средства.
 - 1.4.2. м-холиномиметики.
 - 1.4.3. н-холиномиметики.
2. Нейротропные средства.
 - 2.1. Анксиолитики.
 - 2.2. Антидепрессанты.
 - 2.3. Местнораздражающие средства.
 - 2.4. Местные анестетики.
 - 2.5. Наркозные средства.
 - 2.6. Нейролептики.
 - 2.7. Ноотропы (нейрометаболические стимуляторы).
 - 2.8. Нормотимики.
 - 2.9. Общетонирующие, общеукрепляющие средства и адаптогены.
 - 2.10. Опиоиды, их аналоги и антагонисты.
 - 2.11. Противопаркинсонические средства.
 - 2.12. Противозипилептические средства.
 - 2.13. Психостимуляторы.
 - 2.14. Седативные средства.
 - 2.15. Снотворные средства.
 - 2.16. Средства, влияющие на нейромышечную передачу.
3. Ненаркотические анальгетики, включая нестероидные и другие противовоспалительные средства.
4. Органотропные средства.
 - 4.1. Дерматотропные средства.

Для характеристики классов и групп, как говорилось, прежде всего использован регулярно переиздающийся учебник «Фармакология» Д.А. Харкевича. Поскольку медицина развивается и появляются всё новые и новые препараты, ниже в качестве примеров будут приведены только некоторые, наиболее распространённые, лекарства. Про остальные лекарства того или иного класса и группы мож-

но узнать из справочников. В России наиболее распространён справочник М.Д. Машковского «Лекарственные средства», многократно переиздававшийся с учётом изменений классификации и новых препаратов. Информация о зарегистрированных в России препаратах и их описание содержится в упоминавшейся регулярно выходящей «Энциклопедии лекарств». Наконец, описания препаратов имеются и в соответствующих учебниках по фармакологии, неврологии и психиатрии, некоторые из них приведены в конце данной книги в списке рекомендуемой литературы. Подробно о других названиях, лекарственных формах, дозах, химическом составе, классе, к которому относится лекарство, показаниях, противопоказаниях и особенностях применения, побочных эффектах, токсичности, сроке годности и условиях хранения можно прочитать также во вкладыше, который обычно имеется в упаковке препарата.

Препарат может влиять как на периферическую, так и на центральную нервную систему. В периферической нервной системе лекарство может действовать на эфферентную регуляцию органов, тканей через вегетативную нервную систему, на иннервацию скелетных мышц, на афферентную чувствительность органов, тканей и поперечно-полосатых мышц. Часто изменение иннервации, обычно афферентной, субъективно ощущается. Хотя в регуляции организма принимают участие практически все медиаторные системы, описанные в разделе 1, большинство лекарственных средств, воздействующих на периферическую нервную систему, затрагивает холинергические и адренергические рецепторы. Именно эти группы препаратов мы и рассмотрим подробнее.

3.1. Лекарственные средства, влияющие на периферическую эфферентную иннервацию

Эти препараты влияют прежде всего на вегетативную нервную систему и на иннервацию скелетных мышц. Вегетативная нервная система, как было сказано в разделе 1, состоит из симпатической и парасимпатической систем (см. рис. 3.1.) и отличается от центральной нервной системы тем, что, во-первых, и симпатическая, и парасимпатическая системы состоят из двух нейронов (считается, что в ЦНС есть только один эфферентный нейрон), и, во-вторых, последние эфферентные нейроны вынесены на периферию, за пределы ЦНС. В симпатической нервной системе тела первых (*преганглионарных*) нейронов находятся в ЦНС, а заканчиваются они в *vertebrальных* или *паравертебральных ганглиях*, которые располо-

жены соответственно вдоль позвоночного столба или на некотором удалении от него. Вторые (*ганглионарные*) нейроны начинаются в вертебральных или паравертебральных ганглиях, а заканчиваются в иннервируемых органах и тканях, — в сердце, в почках, лёгких, в железах, в сосудах и т. п. В симпатической нервной системе как преганглионарными, так и постганглионарными нейронами могут быть норадренергические (в основном) и холинергические клетки. В парасимпатической нервной системе первый нейрон заканчивается в иннервируемом органе, а второй нейрон, непосредственно раздражающий этот орган, целиком расположен в иннервируемом органе. В парасимпатической нервной системе основной медиатор ацетилхолин и эффект преганглионарных и ганглионарных нейронов различается в основном из-за рецептора (м- или н-), на который действует выделяемый медиатор. Все препараты, влияющие на вегетативную нервную систему, входят в класс *вегетотропных средств* (см. классификацию).

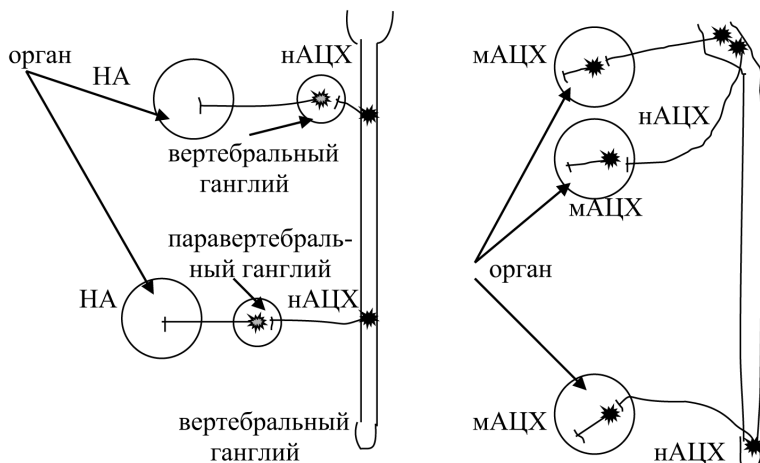


Рис. 3.1. Схема вегетативной нервной системы: слева симпатическая, справа парасимпатическая нервная система. «Чёрные» нейроны выделяют ацетилхолин (АЦХ), «серые» — норадреналин (НА)

Скелетная мускулатура иннервируется холинергическими окончаниями и воздействие именно на них приведёт к каким-то мышечным изменениям, например, к обездвиживанию или, наоборот, к повышению мышечного тонуса. Часть этих препаратов входит в группу *н-холинолитиков (миорелаксантов)* из класса «вегетотропных средств», а часть — в группу *средств, влияющих на нейромускульную передачу* из «Нейротропных средств».

3.1.1. Средства, влияющие на холинергическую иннервацию

Эти препараты могут и усиливать, и ослаблять холинергический эффект, могут производить этот эффект неизбирательно, влияя как на м-, так и на н-рецепторы, а могут действовать только на какой-то один из них, могут замедлять разрушение эндогенного ацетилхолина, продлевая и усиливая эффект медиатора.

М-, н-холиномиметики, в том числе антихолинэстеразные средства

На оба типа холинергических рецепторов действует прежде всего сам ацетилхолин, но из-за биохимической неустойчивости (он разрушается ферментом *ацетилхолинэстеразой*) его эффект прекращается через несколько минут. Поэтому в медицинской практике сам ацетилхолин в качестве лекарственного средства не применяется. Этот медиатор используют только как экспериментальный реактив. Несмотря на то, что ацетилхолин действует на оба типа рецепторов в равной степени, проявляется в первую очередь его м-холинергический (парасимпатический) эффект. Для обнаружения н-холинергического действия необходимо заблокировать м-холинорецепторы. В этом случае эффекты медиатора противоположны — вместо снижения артериального давления, например, может наблюдаться его повышение.

Практически используется более устойчивый аналог ацетилхолина карбахолин. Он не разрушается ацетилхолинэстеразой и поэтому действует 1–1,5 ч.

Карбахолин (Carbachol, Carbaminoylcholine, Doryl и др.) по химическому строению и фармакологическим свойствам близок к ацетилхолину, но более активен и действует дольше. Эффективен как при пероральном, так и при парентеральном введении. Полагают, что эффект обусловлен как непосредственной активацией м- и н-холинорецепторов, так и стимуляцией высвобождения эндогенного ацетилхолина.

Применяют для снижения внутриглазного давления при глаукоме, при послеоперационной атонии кишечника и мочевого пузыря и др.

Возможные побочные эффекты — жар, слюнотечение, тошнота, брадикардия.

Ацетилхолин инактивируется ацетилхолинэстеразой. Поэтому подавление активности этого фермента будет усиливать и продлевать действие эндогенного ацетилхолина. Лекарственные средства,

подавляющие ацетилхолинэстеразу, называются *антихолинэстеразными* препаратами. Поскольку их эффект опосредуется эндогенным ацетилхолином, он и будет сходен с действием самого медиатора, но более длителен. Прочность связи антихолинэстеразных средств с ферментом может быть различной; в зависимости от стойкости этой связи препараты данной группы условно делят на лекарственные средства обратимого действия и необратимого действия. Последние также высвобождаются из связи с ацетилхолинэстеразой, но очень медленно. Ацетилхолинэстераза взаимодействует с ацетилхолином в двух участках своей молекулы — анионном и эстеразном. Достаточно закрыть хотя бы один из них, и взаимодействие медиатора с ферментом станет невозможным, медиатор будет продолжать осуществлять свою транзиттерную функцию. Различные антихолинэстеразные препараты взаимодействуют с обоими точками или с какой-нибудь одной из них.

В терапевтических дозах антихолинэстеразные средства обычно вызывают брадикардию, ослабление сократительной деятельности сердца и замедление проведения возбуждения по проводящим путям сердца. Артериальное давление снижается. Усиливается секреция многих желёз — бронхиальных, потовых, пищеварительных и др. Из-за повышения тонуса круговой мышцы радужки глаза сужается зрачок, повышается тонус мышц бронхов, желудочно-кишечного тракта, желчных путей. В больших дозах эти препараты могут вызывать противоположный кардиотропный эффект — тахикардию (учащение ЧСС). В малых дозах антихолинэстеразные препараты облегчают передачу возбуждения на скелетные мышцы и в вегетативных ганглиях, а в больших дозах тормозят. В малых дозах эти лекарственные средства возбуждают ЦНС — вызывают десинхронизацию ЭЭГ, укорачивают время рефлексов; в больших дозах — угнетают ЦНС.

Препараты этой группы используются, как и м-, н-холиномиметик карбахолин, при лечении глаукомы для снижения внутриглазного давления, для устранения атонии кишечника и мочевого пузыря, при миастении («мышечной слабости») и для устранения или уменьшения обездвиживающих эффектов курареподобных веществ.

Галантамин (*Galanthamini Hydrobromidum*, Нивалин и др.) — алкалоид, впервые выделенный в СССР из клубней подснежника Воронова (*Galanthus Woronowi* A. Los.), сем. амарилисовых. Содержится также в других видах подснежника и в близких к нему растениях. Препарат обратимого действия. Проникает через ГЭБ. Облегчает проведение нервно-мышечного возбуждения, нарушен-

ного курареподобными веществами, усиливает деполяризующее действие миорелаксантов, усиливает общее возбуждение, повышает тонус гладких мышц и секрецию желёз кишечника и потовых желёз, сужает зрачок.

Препарат применяют при самых разнообразных заболеваниях: при миастении, мышечной дистрофии, двигательных и чувствительных нарушениях, в связи с невритами, полиневритами, радикулитами, полиомиелитами при остаточных явлениях после нарушения мозгового кровообращения, при психогенной импотенции, при детских церебральных параличах. По-видимому, галантамин как активатор центральных холинорецепторов эффективен при когнитивных возрастных нарушениях типа болезни Альцгеймера. Препарат можно использовать при атонии кишечника и мочевого пузыря.

При передозировке возможны слюнотечение, брадикардия, головокружение и др. Галантамин противопоказан при эпилепсии, гиперкинезах, бронхиальной астме, стенокардии, брадикардии.

При слишком длительном подавлении активности ацетилхолинэстеразы возможно отравление. Чаще это связано не с применением антихолинэстеразных препаратов, а с действием многих фосфорорганических соединений, к которым помимо лекарств относятся сельскохозяйственные средства — инсектициды, гербициды, дефолианты и др., например, хлорофос, дихлофос, карбофос и т. п. Отравляющее вещество удаляют специальными растворами с поверхности кожи и слизистых, промывают желудок, назначают слабительные и адсорбирующие средства, назначают клизмы и т. п. Всё это проводится при участии врача.

Один из способов лечения таких отравлений — назначение м-холиноблокаторов и реактиваторов холинэстеразы. В первые часы эти препараты взаимодействуют с остатками фосфорорганических соединений, связанными с ацетилхолинэстеразой, фермент высвобождается и метаболизирует ацетилхолин.

М-холиномиметики

М-холиномиметики (или *мускариномиметические средства*) стимулируют м-холинергические рецепторы. Эффекты этих препаратов в основном аналогичны возбуждению парасимпатической нервной системы, в которой второй нейрон заканчивается на м-холинорецепторе (см. рис. 3.1.): брадикардия (урежение ЧСС), расширение сосудов, что ведёт к снижению артериального давления, повышение активности мышц бронхов и желудочно-кишечного тракта, увеличение секреции желёз бронхов и желудочно-кишечного тракта и т. д.

Пилокарпин (*Pilocarp* и др.) содержится в бразильском растении *Pilocarpus pinnatifolius* Jaborandi, имеется и синтетический вариант. Препарат усиливает секрецию пищеварительных, бронхиальных, потовых желёз, сужает зрачок, снижая внутриглазное давление, повышает тонус гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, желчного и мочевого пузыря, матки. Он применяется для снижения внутриглазного давления при глаукоме, для улучшения трофики глаза при сосудистых нарушениях в глазу, при атрофии зрительного нерва. Используется локально в виде глазных капель.

Н-холиномиметики

Препараты этой группы могут взаимодействовать только с н-холинорецепторами (см. 1.3.1.), стимулируя их. Про н-холинорецепторы и опосредуемые ими эффекты говорилось в разделе 1 (см. 1.3.1.). «Эталонный» миметик этого подтипа холинорецепторов никотин в медицине не используется, но сотни, а, возможно, и тысячи лет это вещество используется в табаке из-за наркотических свойств (см. 1.3.1. и 4.). В качестве н-холиномиметиков для первоначального активирующего действия иногда в качестве стимуляторов дыхания применяют цититон и лобелин.

Цититон — 0,15% раствор алкалоида цитизина, содержащегося в семенах ракатника (*Cytisus Laburnum* L.) и термопсиса (*Thermopsis lanceolata* R.Br.), сем. бобовых.

Оказывает стимулирующее действие на дыхательный и другие центры продолговатого мозга и на ганглии вегетативной нервной системы — каротидные клубочки сосудов и хромаффинную ткань надпочечников. Дыхательный центр стимулируется рефлекторно импульсацией от каротидных клубочков. Одновременно повышается артериальное давление. Возбуждение дыхания кратковременно («толчком»), но может устойчиво восстановить дыхание и кровообращение при рефлекторных нарушениях.

Применяется как аналептик («оживитель», см. 3.3.4.) при операциях, травмах, шоковых состояниях, коллапсах, инфекционных заболеваниях. Ранее цититон использовался для определения скорости кровотока: оценивали время от момента введения лекарства в локтевую вену до первого глубокого вдоха.

Из-за способности повышать давление цититон противопоказан при гипертонии, атеросклерозе, кровотечении из крупных сосудов, отёке лёгких.

Цитизин входит в состав таблеток «Табекс», используемых для отвыкания от курения: при курении у принимающих этот препарат возникают неприятные ощущения. При передозировке «Табекса»

возникает тошнота, рвота, развивается тахикардия, зрачки расширяются. «Табекс» противопоказан при тех же заболеваниях, что и цититон, а также при обострении язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Лобелин (*Antisol*, *Atmulatin*, *Bantron*, *Lobatox* и др) содержится в растениях *Lobelia inflata*, сем. колокольчиковых; получают синтетически.

Оказывает активирующее действие на каротидные клубочки сосудов и рефлекторно возбуждает центр дыхания и другие центры продолговатого мозга, что ведёт к кратковременному снижению, а затем к повышению артериального давления, к замедлению ЧСС. Применяют для стимуляции дыхания при его рефлекторных остановках.

В больших дозах препарат возбуждает рвотный центр, может вызвать остановку (паралич) сердца, угнетает дыхание и вызывает судороги.

Лобелин содержится в таблетках «Лобесил», используемых как средство для отвыкания от курения. Считается, что этот препарат уменьшает стремление к курению и облегчает отмену, переживаемую курильщиками. По-видимому, лобелин, действуя на те же рецепторы, что и никотин, ведёт к сходным биохимическим процессам, но сам зависимости не вызывает.

Применение лобелина и «Лобесила» противопоказано при язве желудка и двенадцатиперстной кишки, при резких органических изменениях сердечно-сосудистой деятельности. При передозировке возможны слабость, раздражительность, головокружение, тошнота и рвота.

М-холинолитики

Эффекты м-холиноблокаторов аналогичны торможению парасимпатической системы и устранению действия м-холиномиметиков: исчезновение брадикардии (урежения ЧСС) и возникновение тахикардии (учащения ЧСС), повышение артериального давления, снижение тонуса гладких мышц желчного и мочевого пузыря, бронхов, желудочно-кишечного тракта, снижение секреции желёз этих органов, т. е. преобладает активность н-холинорецепторов (см. рис. 3.1.), адренергической иннервации, воздействия симпатической нервной системы.

Атропин (*Atropinum sulfuricum*) — алкалоид, содержащийся в паслёновых: красавке (*Atropa Belladonna* L.), белене (*Hyoscyamus niger* L.), разных видах дурмана (*Datura stramonium* L.) и др. Получен синтетически. Блокирует преимущественно м-холинорецепторы, на н-холинорецепторы действует слабо. Проникает через ГЭБ.

Препарат уменьшает секрецию слюнных, желудочных, бронхиальных и потовых желёз, поджелудочной железы, учащает ЧСС, снижает тонус гладкой мускулатуры органов брюшной полости и бронхов, возбуждает дыхание, сильно расширяет зрачок и может повысить внутриглазное давление, вызвать паралич аккомодации. Оказывает центральное холинолитическое действие и у больных паркинсонизмом (см. 3.3.9.) уменьшает тремор и мышечное напряжение. Обладает местным анестезирующим действием. Такие побочные эффекты, как сухость во рту, сердцебиение и др., ограничивают длительное применение препарата. Из-за снижения выделений железами полости рта, кожи может измениться и тембр голоса. Из-за уменьшения потоотделения ухудшается терморегуляция и может подняться температура тела. В больших дозах препарат может вызвать общую стимуляцию ЦНС, проявляющуюся в моторном и психическом возбуждении, беспокойстве, судорогах, галлюцинациях и других психических нарушениях (отсюда поговорка: «Белены объелся»). При передозировке может вызвать паралич дыхания.

Благодаря способности снижать секрецию желёз препарат используют при язве желудка и двенадцатиперстной кишки, при различных заболеваниях и перед операциями для уменьшения слюноотделения и выделений бронхиальных желёз. Благодаря антиспастическим свойствам атропин используют для подавления спазмов гладкой мускулатуры и устранения коликов пищеварительного тракта, желчных протоков (например, при желчнокаменной болезни), при бронхоспазмах (например, при астме), при спазмах мочевых путей. В анестезиологии атропин используют для предупреждения рефлекторной остановки сердца при ингаляционном наркозе. Из-за расширения зрачков в офтальмологии атропин применяют для лечения и для диагностики, при подборе очков, но характерна светобоязнь (фотофобия). Применяют как антидот (противоядие) при отравлениях м-холиномиметиками и антихолинэстеразными веществами. Из-за действия на ЦНС предложено использовать препарат в психиатрии при психозах (аффективных, паранойальных, кататонических и др.). При «атропиновой терапии» препарат вводят в больших дозах до получения коматозного состояния, сопровождающегося выраженными соматическими и неврологическими расстройствами. Методика не принята единогласно, имеет много противников и используется ограниченно.

В качестве лекарственных средств, содержащих атропин, применяют *препараты красавки*, например лист красавки, из которого готовят настойку красавки (белладонны), экстракт красавки (белладонны) густой и сухой, солутан и др.

Скополамин (*Hyoscyami hydrobromidum* и др.) содержится в тех же растениях, что и атропин, а также в мандрагоре (*Scopolia carniolica*).

По влиянию на периферическую холинергическую систему близок к атропину, но если атропин влияет больше на сердце, бронхи, кишечник, то скополамин — на глаз и некоторые экскреторные железы. Как и атропин, расширяет зрачок, парализует аккомодацию, вызывает тахикардию, уменьшает секрецию пищеварительных и потовых желёз. При действии на ЦНС в отличие от атропина проявляет холинолитический эффект седативной направленности: уменьшает двигательную активность вплоть до снотворного действия.

Применяют скополамин по тем же показаниям, что и атропин, но применение его менее распространено. Иногда, например, скополамин используют в анестезиологии перед операцией. Скополамин применяют в составе таблеток «Аэрон» для профилактики морской и воздушной болезни. В неврологической практике препарат используют при паркинсонизме, а в психиатрии — в качестве успокаивающего средства.

В экспериментах показано нарушение навыков, выработанных на фоне действия скополамина, т. е. при блокаде м-холинергической системы. Это послужило основанием рассматривать такую «скополаминовою амнезию» как экспериментальную модель болезни Альцгеймера, которая, как предполагают, обусловлена в частности апоптозом м-холинергических нейронов (см. 1.3.1.). Однако «скополаминовою амнезия» наблюдается только если обучение производится на фоне действия м-холиноблокатора, а воспроизведение — без него, т. е. в разных функциональных состояниях. Если же навык вырабатывался и воспроизводился на фоне действия скополамина, т. е. в одном и том же функциональном состоянии, то «скополаминовою амнезия» не возникает.

Противопоказания к скополамину те же, что и у атропина, но нужно учитывать широкую индивидуальную чувствительность к этому препарату. При использовании «Аэрона» возможны сухость во рту и горле, жажда, этот препарат противопоказан при глаукоме.

Н-холинолитики-ганглиоблокаторы

Лекарственные средства этой группы могут блокировать сам рецептор, связанный с ним ионный канал или и рецептор, и канал (рис. 3.2.). Н-холиноблокаторы подразделяют на те, которые тормозят передачу возбуждения с преганглионарных нейронов на ганглионарные (см. рис. 3.1.) — такие вещества называются *ганглиоблокаторами* — и те, которые могут подавлять эфферентную активацию

скелетных мышц мотонейронами, поскольку большинство синапсов на поперечно-полосатых мышцах, которыми заканчиваются двигательные аксоны, н-холинергические. Эти рецепторы мотонейронов ионотропные, ионный канал встроен в сам рецептор (рис. 3.2.). Естественно блокада нервно-мышечной передачи ведёт к прекращению функционирования мышцы, т. е. к обездвиживанию, поэтому препараты, используемые с этой целью, например, в хирургии, так и называются *миорелаксантами*.

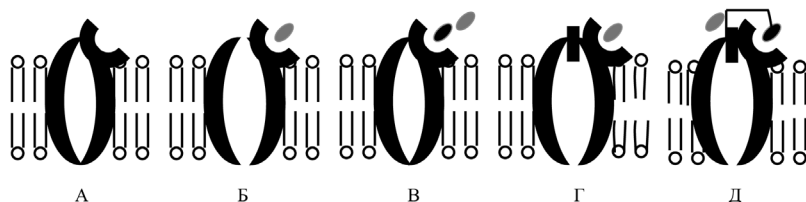


Рис. 3.2. Схема возможных воздействий холиноблокаторов на н-холинорецептор.

А — рецептор в покое (ионный канал закрыт), Б — при воздействии ацетилхолина или н-холиномиметика. (ионный канал открыт), В — при блокаде участка связывания медиатора или н-холиномиметика (ионный канал закрыт как в покое), Г — при блокаде ионного канала (медиатор или н-холиномиметик связан с рецептором, но открывшийся ионный канал «закупорен»), Д — при одновременной блокаде ионного канала и участка связывания медиатора или н-холиномиметика.

☪ участок связывания медиатора или миметика

● медиатор или миметик

● блокатор участка связывания медиатора или миметика

■ блокатор ионного канала

☪■ блокатор и ионного канала, и участка связывания медиатора или миметика

Ганглиоблокаторы (см. рис. 3.1.) могут действовать как в симпатической, так и в парасимпатической нервной системе. При действии на симпатическую систему в конечном счёте блокируется действие ганглионарных адренергических нейронов, активируемых преганглионарными холинергическими нейронами через н-холинорецепторы. Поэтому эффект холинергических ганглиоблокаторов сходен с последствиями торможения симпатической системы или с активацией парасимпатической системы. При действии таких препаратов сосуды расширяются и давление (как артериальное, так и венозное) падает. Как следствие расширения периферических сосудов улучшается кровоснабжение и трофика многих органов и частей тела. Однако при этом парасимпатическая нервная система не

активируется, а тормозится. В результате этого подавляется секреция слюнных желёз и возникает сухость во рту, угнетаются функции желёз желудка, тормозятся гладкие мышцы кишечника и угнетается его моторика, возникают запоры.

Ганглиоблокаторы предотвращают деполяризацию ганглионарного нейрона ацетилхолином, «закупоривая» открытый ионный канал или «закрывая» участок распознавания и связывания рецептора (см. рис. 3.2.). Это так называемые антидеполяризующие вещества.

Сложности применения всех средств этой группы — снижение давления вплоть до коллапса. Поэтому при воздействии препаратов большие дозы должны лежать. При использовании этих лекарств возможны общая слабость, головокружение, сухость во рту, учащение пульса, атония мочевого пузыря и кишечника, ведущие соответственно к анурии и запорам, расширение зрачков и у больных некоторыми видами глаукомы — к повышению внутриглазного давления. Эффект ганглиоблокаторов очень индивидуален и их применение требует подбора конкретной дозы. Применение этих препаратов противопоказано при инфарктах в острой стадии, при гипотонии, шоке, поражениях печени и почек, тромбозах, дегенеративных нарушениях в ЦНС, применение требует осторожности у пожилых людей.

Ганглиоблокаторы делятся на лекарственные средства длительного и кратковременного применения. Первые при высокой активности дают меньше побочных эффектов, менее токсичны, привыкание к ним развивается медленно или совсем не развивается и длительность эффекта после однократного воздействия при различных путях введения достаточно продолжительна.

Пирилен (Pempidini Tosylas, Perolesen, Tenormal и др.) проникает через ГЭБ. Продолжительность действия 8 ч и более. По механизму действия — блокатор ионных каналов.

Применяют для снижения давления при спазмах периферических сосудов, язве желудка и двенадцатиперстной кишки, токсикозе во время беременности, при гипертензии — в комбинации с другими гипотензивными средствами, иногда — для предоперационной подготовки больных.

Частые побочные эффекты — запоры и вздутие живота. Противопоказания для ганглиоблокаторов см. выше. Из-за проникновения через ГЭБ могут быть психические нарушения, тремор.

Ганглиоблокаторы кратковременного применения действуют несколько минут (десятков минут). Их также используют для снижения давления, например, для управляемой гипотензии: препарат вводят внутривенно через капельницу, уменьшая или увеличивая давление, а после прекращения введения препарата давление бы-

стро восстанавливается. Это очень удобно в хирургии для уменьшения кровопотерь, при операциях на сердце и сосудах, в нейрохирургии эти препараты уменьшают возможность развития отёка мозга.

Гигроний применяют в анестезиологии для управляемой гипотензии. Начинают с большей дозы и, достигнув нужного эффекта, дозу снижают, поддерживая требуемое давление. Действие наступает через 2–3 мин., а исходное давление восстанавливается через 10–15 мин. после прекращения введения гигрония. Может применяться в акушерстве при нефропатии у беременных, при гипертонических кризах.

Н-холинолитики-миорелаксанты и средства, влияющие на нейромышечную передачу

Миорелаксанты в буквальном переводе — расслабители мышц (от греч. *mys* — мышцы и лат. *relaxatio* — ослабление). Здесь рассматриваются миорелаксанты периферического действия, входящие в группу «н-холинолитиков». Но есть ещё и миорелаксанты, механизм действия которых не «н-холинолитический». Все миорелаксанты объединены в группе «средств, влияющих на нейромышечную передачу» из класса «нейротропных средств».

Изначально эти вещества были обнаружены в *кураре* — экстракте из южноамериканских растений *Strychnos* и *Chondodendron*. Этот экстракт столетия использовался индейцами в качестве стрельного яда: кончики тонких, лёгких, маленьких стрел пропитывались кураре, стрелы закладывались в длинные трубки и выдувались в цель. Для успеха не нужно было убивать стрелой жертву, достаточно было поранить, даже оцарапать её кончиком стрелы, кураре попадало в кровь и обездвиживало животное.

Механизмы действия кураре изучали ещё в XIX в., в частности в России известен своими работами Е.В. Пеликан, однако практическое применение этого миорелаксанта началось лишь в середине XX в. Основным действующим началом кураре является *тубокурарин*, хотя в кураре много и других активных алкалоидов. Тубокурарин и другие, синтетические миорелаксанты, действующие по принципу кураре, т.е. нарушающие передачу возбуждения с мотонейрона на скелетную мышцу, относят к курареподобным средствам. По механизму действия эти препараты делят на антидеполяризующие (недеполяризующие), деполяризующие и смешанного типа действия.

Антидеполяризующие препараты предотвращают взаимодействие медиатора с рецептором и таким образом недопускают деполяризации концевой пластинки. Такие средства бывают конкурентного типа, когда блокатор «занимает место» медиатора (эти вещества

действуют по принципу, указанному на Рис. 3.2.В). Так работает, например, тубокурарин. Если повысить концентрацию ацетилхолина в районе рецептора, медиатор вытеснит блокатор из участка связывания и двигательная активность восстановится. При дальнейшем повышении концентрации конкурентного блокатора вновь наступит миорелаксация. Антидеполяризующие миорелаксанты неконкурентного типа предотвращают деполяризующее действие медиатора, по-видимому, взаимодействуя не с участком связывания ацетилхолина, а с какой-то другой частью рецептора, влияющей на этот участок, но не с ионным каналом. Активность и продолжительность антидеполяризующих миорелаксантов усиливается другими классами препаратов, например общими анестетиками (см. 3.3.3.).

Деполяризующие препараты подобно ацетилхолину возбуждают н-холинорецепторы, повышают проницаемость ионных каналов и вызывают стойкую деполяризацию постсинаптической мембраны, потенциал покоя не восстанавливается, после прихода следующего потенциала действия к нервно-мышечному окончанию следующая порция медиатора не может вновь деполяризовать уже деполяризованную мембрану (не может возбудить её), в результате возникает деполяризационное торможение. Из-за первичной деполяризации (и изначального возбуждения концевой пластинки) при использовании средств этого типа вначале наблюдаются лёгкие мышечные подёргивания, вскоре сменяющиеся миорелаксацией и параличом.

Курареподобные препараты смешанного типа действия сочетают деполяризующие и антидеполяризующие свойства, например, сначала вызывают деполяризационное торможение нервно-мышечной передачи, которое сменяется недеполяризующей блокадой.

Паралич мышц при действии миорелаксантов развивается в определённой последовательности: сначала парализуются мышцы лица и шеи, затем мышцы туловища и конечностей. Наиболее устойчивы дыхательные мышцы, — в последнюю очередь парализуются мышцы диафрагмы. У применяемых препаратов небольшая ширина миопаралитического действия, т.е. диапазон между дозами, вызывающими первый паралич двигательных мышц, и дозами, вызывающими остановку дыхания, невелик.

По продолжительности миорелаксирующего эффекта курареподобные средства можно разделить на препараты *короткого действия* (5—10 мин.), *средней продолжительности* (20—30 мин.) и *длительного действия*.

Некоторые из курареподобных антидеполяризующих средств недостаточно избирательны в отношении н-холинорецепторов и

действуют не только на нервно-мышечные соединения, но и на другие холинэргические синапсы. С этим связаны их побочные эффекты, — снижение артериального давления, тахикардия.

Деполаризирующие курареподобные средства могут влиять на электролитный баланс: при деполаризации постсинаптической мембраны ионы K^+ выходят из мышц, их концентрация в межклеточной жидкости и в крови повышается, что может привести к аритмии сердца. Эти препараты в больших дозах могут стимулировать н-холинорецепторы ганглиев и мозгового вещества надпочечников, повышая давление. Средства этой группы могут стимулировать некоторые окончания скелетных мышц, активируя афферентацию проприорецепторов, что ведёт к угнетению моносинаптических рефлексов. После применения этих препаратов возможны мышечные боли: считают, что это из-за изначальных фасцикуляций (подёргиваний мышц), приводящих к микротравмам этих мышц.

Антагонистами антидеполяризующих курареподобных средств могут быть антихолинэстеразные средства, повышающие концентрацию эндогенного ацетилхолина в районе нервно-мышечного соединения и восстанавливающие таким путём функционирование этого синапса. Эти антагонисты применяют при передозировке миорелаксанта и остановке дыхания, коллапсе. Антагонистов у деполаризирующих курареподобных средств нет. Антихолинэстеразные средства усиливают эффект миорелаксанта деполаризирующего типа. Применяют переливание крови, введение крови с холинэстеразой, разрушающей некоторые деполаризирующие миорелаксанты.

Ардуан (Пипекурий бромид и др.) — недеполяризующий конкурентный миорелаксант длительного действия.

Применяется в хирургии при разных видах наркоза.

Только в больших дозах обладает слабым ганглиоблокирующим действием. Противопоказан при миастении, на ранних сроках беременности. Так как препарат выделяется почками, то при нарушении их функций необходима осторожность при использовании этого средства.

Тубокурарин-хлорид (Amelizol, Curadetensin, Delacurarin, Myostatine, Tubarine и др.) — антидеполяризующий конкурентный миорелаксант длительного действия. По дозам слабее ардуана.

Преимущественно влияет на н-холинорецепторы поперечно-полосатых мышц, на вегетативные синапсы воздействует в меньшей степени и в больших дозах. Поэтому «мышечную релаксацию» возможно вызвать малыми дозами препарата.

Применяют в анестезиологии, для вправления сложных вывихов и для репозиции обломков при переломах. В психиатрии применяют для предупреждения травм при судорожной терапии

Престонал — недеполяризирующий неконкурентный миорелаксант. Дитилин (*Suxamethonii iodidum*, аналогичные миорелаксанты известны под названием Листенон, Мио-релаксин, Anectine, Brevidil M., Celocaine, Pantolax, Sucostrin и др.) — депполяризирующий миорелаксант короткого действия. По дозам дитилин слабее ардуана, панкурония и тубокурарина.

Применяется при интубации трахеи, эндоскопических процедурах, кратковременных операциях (наложениях швов, вправлении обломков и вывихов), может применяться для устранения судорог при столбняке, при различных видах наркоза.

Диоксоний — миорелаксант смешанного типа действия средней продолжительности.

Применяют самостоятельно или после дитилина для расслабления мускулатуры и выключения дыхания. Миорелаксация наступает через 1,5—3 мин. после внутривенного введения и продолжается 20—40 мин.

При миастении препарат следует применять с осторожностью.

В качестве блокатора одновременно и м-, и н-холинорецепторов можно назвать циклодол, действующий на холинорецепторы ЦНС и применяемый как противопаркинсоническое средство. Он будет рассмотрен в соответствующей главе (см. 3.3.9.). Лекарственных средств, блокирующих периферические м- и н-холинорецепторы, нет.

Расслабления поперечно-полосатых мышц можно добиться также путём воздействия на ЦНС, угнетением метаболизма в мышечных клетках и сочетанием этих способов. Такие миорелаксанты часто входят в другие фармакологические группы, хотя и используются ради своего побочного для этих групп миорелаксирующего действия, например, анксиолитик диазепам (см. 3.3.7.). Тем не менее они, как и н-холинолитики, включены также и в описываемую группу «средств, влияющих на нейромышечную передачу».

Эффект нового препарата баклофена связан с его действием на ретикулярную формацию, спинной мозг и медиаторную систему ГАМК.

Баклофен (Лиоресал) по химической структуре является фенильным производным ГАМК. «Фенильность» позволяет препарату проникать через ГЭБ. Относится к миорелаксирующим и болеутоляющим средствам. Действует путём стимуляции рецепторов ГАМК-В, угнетая моно- и полисинаптические спинальные рефлексы. Это снижает мышечное напряжение и уменьшает боль. Не метаболизируется и выводится почками.

Как побочное действие вызывает сонливость, головокружение, слабость, спутанность сознания, нарушения походки и некоторые расстройства функций желудочно-кишечного тракта и мочевыводящей системы, усиливает седативные эффекты других лекарственных средств.

Препарат используется для уменьшения мышечного напряжения при рассеянном склерозе и при аффективных алкогольных расстройствах.

Хотя у баклофена обнаружены некоторые ноотропные свойства (см. 3.3.13., антиамнестическое действие в эксперименте), он противопоказан при психозах, эпилепсии, паркинсонизме и беременности

Противоположный эффект, — усиление сократительной деятельности мышц, — можно получить с помощью средств, как-либо способствующих активности постсинаптических холинергических рецепторов, например, с помощью «накопителей» этого медиатора в синаптической щели — антихолинэстеразных средств. Они тоже относятся как к «м,н-холиномиметикам, в том числе антихолинэстеражным средствам», так и к описываемым «средствам, влияющим на нейромышечную передачу».

Расслабления поперечно-полосатых мышц можно добиться также путём воздействия на ЦНС, угнетением метаболизма в мышечных клетках и сочетанием этих способов. Такие миорелаксанты часто входят в другие фармакологические группы, хотя и используются ради своего побочного для этих групп миорелаксирующего действия, например, анксиолитик диазепам (см. 3.3.7.). Тем не менее, они, как и н-холинолитики, включены также и в описываемую группу «средств, влияющих на нейромышечную передачу».

Противоположный эффект, — усиление сократительной деятельности мышц, — можно получить с помощью средств, как-либо способствующих активности постсинаптических холинергических рецепторов, например, с помощью «накопителей» этого медиатора в синаптической щели — антихолинэстеразных средств. Они тоже относятся как к «м,н-холиномиметикам, в том числе антихолинэстеражным средствам», так и к описываемым «средствам, влияющим на нейромышечную передачу».

3.1.2. Средства, влияющие на адренергическую иннервацию

Препараты этой группы могут как усиливать, так и ослаблять эффект норадреналина на адренергические рецепторы (см. 1.3.2.): такие лекарства могут производить этот эффект неизбирательно, влияя на оба подтипа адренорецепторов, α и β , а могут действовать избирательно только на какой-то один из них. Влияя на эти рецепторы, такие препараты могут как активировать их, так и тормозить. Здесь рассматриваются периферические эффекты, связанные с эф-

ферентной деятельностью ганглионарных нейронов симпатической нервной системы (см. Рис. 3.1.), передающих возбуждение непосредственно на эффекторные клетки органов.

Таблица 3.1

**Эффекты возбуждения соответствующих адренорецепторов
(по Д.А. Харкевич, «Фармакология», 1999)**

α-адренорецепторы	β-адренорецепторы
Сужение сосудов (в сердце, коже, почках, кишечнике и др.) Расширение зрачка (за счёт сокращения радиальной мышцы радужки) Сокращение капсулы селезёнки Снижение моторики и тонуса кишечника Сокращение сфинктеров желудочно-кишечного тракта	Расширение сосудов (в сердце, скелетных мышцах, печени и др.) Повышение силы и частоты сердечных сокращений Снижение тонуса мышц бронхов Снижение тонуса и моторики кишечника

Функции и последствия активации или подавления разных подтипов адренорецепторов различаются (см. 1.3.2. и Табл. 3.1.). Известны как агонисты, так и антагонисты, избирательно влияющие на подтипы этих рецепторов, α_1 , α_2 , $\alpha_1 + \alpha_2$, β_1 , β_2 , β_3 и $\beta_1 + \beta_2$. Воздействуя на эти рецепторы такими лекарствами, можно регулировать конкретные функции. Помимо всего прочего это обеспечивается различием количества α - и β -рецепторов в разных органах: в сосудах кожи, почек, кишечника, сфинктерах желудочно-кишечного тракта, в селезёнке больше α -адренорецепторов; в сердце, мышцах бронхов, сосудах скелетных мышц преобладают β -адренорецепторы.

Наконец, помимо лекарственных средств, воздействующих непосредственно на адренорецепторы, есть препараты, влияющие на адренергический ганглионарный нейрон, на высвобождение норадреналина из нервных окончаний и на обратный захват этого медиатора. Это средства пресинаптического воздействия.

В принципе, можно также регулировать метаболизм норадреналина, воздействуя на ферменты, участвующие в его синтезе и разрушении, но лекарственных средств такого типа, действующих на периферические органы и ткани, нет.

Адрено- и симпатомиметики.

Эти средства либо сами стимулируют α - и β -адренорецепторы, либо оказывают своё действие через норадреналин, поэтому их эффект принципиально сходен с действием этого медиатора. Сам но-

радреналин быстро разрушается в организме и поэтому его вводят в основном внутривенно через капельницу (чтобы «держать эффект на игле», т.е. чтобы действие вещества было управляемым). Типичным представителем этой группы препаратов является адреналин (см. 1.3.2.), который создается организмом в катехоламинергическом синтезе из норадреналина и как гормон выделяется мозговым веществом надпочечников.

Адреналин (Эпинефрин и др.) получают из ткани надпочечников убойного скота и синтетически. Применяют в виде солей L-адреналина Адреналина гидрохлорида и Адреналина гидротарtrate. Они проникают через ГЭБ.

Особенно ярко действие на сердечно-сосудистую систему, на артериальное давление: из-за действия на β -адренорецепторы, преобладающие в сердце, повышается сила и частота сердечных сокращений, что повышает потребление сердцем кислорода, сосуды в сердце и печени расширяются и кровоснабжение улучшается, а среднее давление из-за усиления работы сердца может даже повыситься, затем диастолическое («нижнее») давление может понизиться. В сосудах кожи и многих внутренних органов преобладают α -адренорецепторы и сосуды в этих тканях сужаются, а давление повышается. Поскольку на β_2 -адренорецепторы сосудов адреналин действует дольше, чем на β -адренорецепторы сердца и на α -адренорецепторы, его стимулирующее кардиотропное действие прекращается ещё на фоне расширения сосудов и гипертензивный эффект сменяется лёгкой гипотензией.

Адреналин снижает внутриглазное давление и, воздействуя на α -адренорецепторы, расширяет зрачки, расслабляет гладкие мышцы бронхов и устраняет бронхоспазм, стимулируя β -адренорецепторы бронхов, снижает тонус и моторику желудочно-кишечного тракта и, возбуждая α -адренорецепторы, тонизирует его сфинктеры и сфинктеры мочевого пузыря, сокращает капсулу селезёнки, усиливает выделение густой вязкой слюны.

На фоне физического утомления облегчает нервно-мышечную передачу (как бы «придаёт новые силы»), что, по-видимому, связано с увеличением выделения ацетилхолина из мотонейронов и с непосредственным воздействием норадреналина на скелетные мышцы.

Препарат усиливает обмен веществ, повышает содержание сахара в крови, что ведёт к появлению в крови продуктов распада, — молочной кислоты, K^+ , свободных жирных кислот. Это связано, по-видимому, с воздействием на β -адренорецепторы печени, мышц, крови, с влиянием на ферменты крови.

В терапевтических дозах на ЦНС влияет мало, но могут быть беспокойство, тремор, головные боли, у больных паркинсонизмом

усиливаются моторные нарушения, может стимулироваться рвотный центр, на ЭЭГ регистрируется десинхронизация, т.е. преобладает возбуждение.

Применяют только парентерально из-за очень быстрого разрушения в желудочно-кишечном тракте и печени; иногда, при остановке сердца, вводят прямо в него (в сердце). Применяют при различных аллергиях, анафилактическом шоке, астме, как местное сосудосуживающее средство (добавляют к используемым местным анестетикам или применяют тампоны, смоченные адреналином), при лечении некоторых видов глаукомы.

Раньше это средство применяли для повышения давления и как кардиостимулятор при шоке, коллапсе, но сейчас используют более специализированные препараты (избирательно действующие на α -адренорецепторы).

Адреналин может вызывать экстрасистолы сердца (аритмию), что ограничивает его применение в качестве кардиостимулятора. Это средство противопоказано при гипертонии, атеросклерозе, тиреотоксикозе, сахарном диабете, беременности, при некоторых видах наркоза.

Норадреналина гидротартрат (Arterenol, Levarterenoli Bitertras, Norepinephrine и др.) действует как на α -, так и на β -адренорецепторы (главным образом на β_1 -рецепторы), но эффект последних часто маскируется α -адренергическим действием. Проникает через ГЭБ.

При действии препарата кратковременно повышается артериальное давление и как рефлекторная реакция с сосудов на это возникает брадикардия. Это урежение ЧСС уравнивает гипертензивный эффект и стимулирующий кардиотропный эффект не проявляется, минутный объём сердца не изменяется. Последующей гипотензии, в отличие от реакции на действие адреналина, не наступает.

На внутренние органы, обмен веществ и на ЦНС норадреналин действует принципиально так же, как адреналин, но эффекты норадреналина выражены значительно слабее.

Из-за быстрого разрушения препарат вводят внутривенно через капельницу. При подкожном и внутримышечном введении из-за местного спазма сосудов норадреналин всасывается плохо и может вызвать некроз.

Применяют для быстрого подъёма давления при его остром падении вследствие хирургических операций, травм, отравлений.

При использовании норадреналина, как и адреналина, возможны сердечные аритмии, а также уменьшение кровоснабжения почек и других органов, поэтому при кардиогенном шоке для стимуляции

сердца это средство не применяют. Препарат противопоказан при некоторых видах наркоза.

Симпатомиметики (адреномиметики периферического действия) активизируют выброс норадреналина из пресинаптического окончания, или затрудняют его обратный захват, или стимулируют синтез этого медиатора, или тормозят его разрушение и инактивацию. Но на сам постсинаптический рецептор вместо норадреналина лекарственное средство не действует. Наиболее известен среди препаратов этой группы эфедрин.

Эфедрин (*Ephedrinum hydrochloricum*, *Ephalone*, *Neo-Fedrin*, *Sanedrine* и др.) содержится в различных видах эфедры (*Ephedra L.*), сем. эфедровых, в том числе в эфедре хвощевой (*Ephedra equisetina* Вге.), растущей в горах Средней Азии и в Западной Сибири, а также в *Ephedra monosperma* S.A.M., растущей в Забайкалье. Синтетический эфедрин уступает по активности препарату из растительного сырья. Препарат способствует выделению адреналина из пресинаптических окончаний и, таким образом, облегчает действие медиатора на постсинаптические рецепторы. Кроме того эфедрин слабо стимулирует сами постсинаптические α - и β -адренорецепторы (по-видимому, потому, что препарат химически сходен с медиатором), вероятно, подавляет обратный захват норадреналина и тормозит ферменты, разрушающие адреналин. Исходя из этого следует ожидать, что действие у эфедрина должно быть сходно с норадреналином и адреналином (поскольку активность препарата проявляется через них), но эфедрин разрушается медленнее, значительная часть его выводится из организма в неизменном виде и его действие в сравнении с адреналином менее резко и более продолжительно. Это средство удобнее использовать при курсовом применении.

Препарат сужает сосуды, повышает артериальное давление (при повторных введениях через 10–30 мин. требуется увеличивать дозу, т.е. развивается тахифилаксия, эффект по величине доз в 50–100 раз уступает адреналину), расширяет бронхи, тормозит перистальтику кишечника, расширяет зрачки, повышает содержание сахара в крови.

Эфедрин возбуждает ЦНС, — действие эфедрина здесь значительно превосходит эффект адреналина.

Применяют при бронхиальной астме, различных аллергических нарушениях, для сужения сосудов и уменьшения воспалений при ринитах (насморках), для повышения давления при некоторых видах операций, при травмах, кровопотерях, инфекциях, гипотонии. Лекарственное средство используют при отравлениях наркотиками и снотворными, где оно оказывает пробуждающее действие, возбуждает дыхательный центр, т. е. там, где требуется активация нерв-

ной системы. В офтальмологии препарат применяют для расширения зрачка при диагностике.

Передозировка может вызвать нервное возбуждение, бессонницу, расстройства кровообращения, повышение давления, дрожь конечностей, задержку мочи, потерю аппетита, рвоту, потоотделение и сыпь.

Эфедрин противопоказан при гипертонии, атеросклерозе, заболеваниях сердца, гипертиреозе, бессоннице, глаукоме.

α -адреномиметики.

Эти средства стимулируют преимущественно α -адренорецепторы (эффекты их стимуляции см. в Табл. 3.1.). Действие таких препаратов сходно с эффектом норадреналина, но более избирательно. Кроме того, эти препараты более устойчивы. Основное направление их использования — повышение давления, общего или местного.

Мезатон (Adrianol, Derizene, Neophryn, Phenylephrini Hydrochloridium, Visadron и др.) — стимулятор α_1 -адренорецепторов. Помимо прямого действия на адренорецепторы действует опосредованно, способствуя выделению норадреналина из пресинаптических окончаний. Стоек при приёме внутрь.

Направление эффектов сходно с норадреналином (препарат повышает артериальное давление), но его действие более длительное (20 мин. при внутривенном введении и до 40 мин. при подкожном). Рефлекторно вызывает брадикардию, но непосредственно на сердце не действует. Расширяет зрачок.

Незначительно стимулирует ЦНС.

Применяют для повышения давления, как и норадреналин, при глаукоме, а также при ринитах (насморках). В последнем случае мезатон используют в мазях и каплях, смазывая слизистую или закапывая раствор в нос: сосуды слизистых сужаются и выделения уменьшаются.

Препарат противопоказан при гипертонии, атеросклерозе, склонности к спазмам сосудов. Мезатон следует применять с осторожностью при хронических заболеваниях сердца, гипертиреозе и у пожилых.

Нафтизин (Санорин, Naphazolini Nitras, Rhinazin и др.) — стимулятор α_2 -адренорецепторов.

Вызывает более длительное, чем норадреналин и мезатон, сужение периферических сосудов и повышение артериального давления, расширяет зрачок, обладает противовоспалительным (противоотёчным) действием на слизистые. При длительном применении возникает привыкание и эффект ослабляется.

На ЦНС препарат оказывает слабое подавляющее действие.

Применяют главным образом при ринитах, а также при аллергических конъюнктивитах, может использоваться для замедления всасывания местных анестетиков.

Противопоказан при гипертонии, тахикардии, атеросклерозе.

Галазолин (Otrivin, Xylomethazolinum и др.). По характеру действия близок к нафтизину.

Применяют при ринитах, ларингитах, различных аллергических заболеваниях полости носа и горла.

При применении может ощущаться раздражающее действие в виде слабого жжения в носу и горле.

Противопоказания такие же, как для нафтизина. Не применяют при хроническом насморке. Следует избегать воздействия препарата при необходимости концентрации внимания (например, операторы и водители различных транспортных средств).

β-адреномиметики.

Эти средства стимулируют преимущественно β-адренорецепторы. Эффекты их стимуляции указаны в Табл. 3.1. Есть препараты, влияющие и на β₁-, и на β₂-рецепторы, а есть действующие только на β₁-адренорецепторы или только на β₂-рецепторы.

Изадрин (Новодрин, зуспиран, Isoprenalini Hydrochloridum, Isoproterenol, Neoepinephrine, Novodrin и др.) — стимулятор β₁- и β₂-адренорецепторов. Изучение механизмов его действия позволило обнаружить β-адренорецепторы.

Оказывает сильный бронхорасширяющий эффект (поэтому применяют при спазмах бронхов), вызывает тахикардию и усиливает сердечные сокращения, увеличивает сердечный выброс. Но из-за возбуждения β₂-рецепторов сосудов (в первую очередь скелетных мышц) диастолическое давление падает. Среднее давление также снижается. Препарат повышает проводимость автономной нервной системы сердца (поэтому лекарство применяют при блокаде её проводимости) и увеличивает автоматизм сердца, повышает потребление кислорода сердцем. На обмен веществ изадрин действует сходно с адреналином, но эффект менее выражен.

Препарат слегка стимулирует ЦНС.

Побочные эффекты — кардиогенные и сосудистые нарушения при бронхиальной астме в особых случаях, тошнота, тремор рук, сухость во рту, головная боль.

Салбутамол (Sultanol, Aerolin, Proventil, Ventolin и др.) — стимулятор β₂-адренорецепторов. Влияние на β₁-адренорецепторы сердца

выражено мало. Эффект сохраняется и при приёме внутрь. Действие более длительное, чем у изадрина.

Применяют как бронхолитическое средство при астме и других заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся спазмами бронхов, а также для снижения сокращений матки (для предупреждения преждевременных родов).

Возможные побочные явления такие же, как у изадрина, а также головокружение, потеря аппетита, затруднение мочеиспускания, потливость.

Может вызвать физическую и психическую лекарственную зависимость, т. е. может проявить себя как слабый наркотик.

Противопоказания — гипертензия, сердечная недостаточность, сахарный диабет, гипертиреоз, нарушение функций почек, начало беременности.

Добутамин (Dobutrex, Inotrex) — стимулятор β_1 -адренорецепторов, преобладающих в сердечной мышце, в связи с чем в его эффекте преобладает кардиотропное действие.

Усиливает силу сокращений сердца, не влияя на их частоту, что снижает риск аритмий как побочного действия.

Применяют только у взрослых при необходимости кратковременного усиления сокращений сердца.

Побочные эффекты добутамина — тахикардия, повышение артериального давления, тошнота, головная и сердечная боль, аллергические высыпания на коже.

α -адреноблокаторы.

Эти средства блокируют α -адренорецепторы. Невозбудимость этих рецепторов ведёт к эффектам, соответствующим торможению импульсов части симпатических адренергических волокон: препараты предотвращают возбуждающее действие этих волокон (см. Табл. 3.1.), такое как расширение зрачка вследствие сокращения радиальной мышцы радужной оболочки, сужение сосудов и т. п., а на тормозящее действие (например, расслабление гладкой мускулатуры бронхов и кишечника) не влияют. α -адреноблокаторы подавляют α -эффект адреналина и норадреналина, сохраняя их β -действие, т. е. как бы «вычитают» их α -адренергическую активность из общего эффекта. Причём блокада α -эффектов адреналина происходит легче, чем блокада α -эффектов норадреналина. Такой эффект препаратов этой группы, «извращающий» прессорное действие адреналина, легко обнаруживается.

Имеются средства, блокирующие как пост- (α_1 -), так и пресинаптические (α_2 -) участки адренорецептора, а есть средства, угнетающие только постсинаптические α_1 -адренорецепторы.

Дигидроэрготоксин — сумма алкалоидов спорыньи. Содержит в основном дегидрированные алкалоиды спорыньи пептидной природы. α_1 - и α_2 -адреноблокатор. Проникает через ГЭБ.

Основное действие сосудорасширяющее и гипотензивное. Вызывает брадикардию, активизирует синтез и высвобождение норадреналина (из-за блокады пресинаптических «регулирующих» рецепторов нарушается автоматическое управление высвобождения этого медиатора по принципу обратной связи, нервное окончание «не чувствует» его избыток в окоლოსинаптической жидкости и продолжает синтезировать и выделять). Стимулирует потребление кислорода мозгом, усиливает внутриклеточный обмен повреждённых нейронов, улучшает нейрхимические процессы при старении ЦНС.

Применяют при психоорганических расстройствах в пожилом возрасте, — при нарушениях периферического кровообращения, при инсультах и травматических поражениях мозга, артериальной гипертонии, нарушениях кровоснабжения глаза.

Возможные побочные эффекты — тошнота, рвота, тяжесть и боли в области живота, нарушения зрения, заложенность носа, кожная сыпь, иногда понос.

Препарат противопоказан в старости без назначения врача, при высокой чувствительности, нарушениях функций почек.

Празозин (Пратисол, Furazosinhydrochlorid, Hypovase, Minipress, Sinetens и др.) избирательно блокирует постсинаптические α_1 -адренорецепторы.

Для этого лекарственного средства характерно расширение периферических сосудов, ведущее к снижению давления. Препарат расширяет коронарные артериолы, улучшая кровоснабжение сердца, уменьшает потребность сердца в кислороде. На ЧСС лекарство не влияет (возможна слабая тахикардия). Гипотензивный эффект развивается через 1–4 ч после первого приёма дозы, сохраняется до 10 ч; может развиваться толерантность, требующая увеличения дозы. Препарат снижает уровень холестерина в крови. Празозин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, это позволяет принимать его внутрь.

Используют при артериальном повышении давления, сердечной недостаточности, аденоме предстательной железы.

Побочные явления — «феномен первой дозы» (резкое падение давления и обморок в вертикальном положении, сердцебиения, слабость, головная боль; после повторного приёма этой дозы таких явлений не наблюдается), тошнота, понос, сухость во рту, учащённое мочеиспускание, отёки ног, сыпь, слабость, расстройства сна, утомляемость, депрессия, нервозность.

Противопоказания — гиперчувствительность, сердечная недостаточность, беременность, кормление грудью.

Иохимбина гидрохлорид — алкалоид из коры западно-африканского дерева *Corynanthe yohimbe* и корней *Rauwolfia serpentina*, растущей в южной и юго-восточной Азии. Блокатор центральных и периферических α_2 -адренорецепторов.

Улучшает эрекцию, стимулирует потенцию, для чего и применяется. Повышает настроение, может усиливать тревожность.

Применение ограничивается нарушениями функций почек, печени, сердечно-сосудистой системы, лабильностью артериального давления, язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, психическими заболеваниями.

Побочные эффекты, помимо повышенной тревожности, — возбуждение, тремор, головная боль, головокружение, раздражительность, усиление двигательной активности, тошнота, рвота, боль в животе, повышение давления, тахикардия и др.

β -адреноблокаторы.

Соответственно подтипам β -адренорецепторов их антагонисты блокируют неизбирательно β_1 - и β_2 -рецепторы или только β_1 -рецепторы. β_2 -адреноблокаторов среди лекарственных средств нет. Лекарства, блокирующие неизбирательно β -адренорецепторы, действуют одновременно на β_1 -рецепторы сердца и на β_2 -рецепторы бронхов. Влияние на бронхи может вести к их спазмам, что является недостатком таких лекарственных средств. Препараты, блокирующие избирательно β_1 -рецепторы сердца, называют кардиоселективными.

Среди препаратов этой группы одни только угнетают β -адренорецепторы (они урежают ЧСС), другие же как угнетают, так и одновременно стимулируют их (не влияют на ЧСС).

β -адреноблокаторы обладают антиаритмической активностью, уменьшают сократимость сердца и его потребность в кислороде, снижают артериальное давление (что связано с уменьшением сердечного выброса). Ряд этих лекарств проявляет местноанестезирующее действие, стимулирует функцию матки.

Некоторые средства могут помимо основных антиаритмического и гипотензивного эффектов, проявлять нейротропное действие, оказывать влияние на функции органов чувств, психику.

В эту группу входят широко известные препараты, используемые при гипертонии.

Анаприлин (Пропранолол, Обзидан, Стобетин, Индерал, Alindol, Betadren, Propranium и др.) — β -адреноблокатор, действующий как

на β_1 -, так и на β_2 -адренорецепторы только как антагонист. Благодаря мембраностабилизирующей активности действует как местный анестетик.

Основные эффекты, характерные для всех неизбирательных β -адреноблокаторов, описаны выше: уменьшение силы и ЧСС, уменьшение сердечного выброса, снижение потребности сердечной мышцы в кислороде (это повышает выносливость к физическим нагрузкам) и уменьшение коронарного кровообращения, уменьшение артериального давления, повышение тонуса бронхов. В больших дозах анаприлин может проявлять седативный эффект.

Препарат используют при стенокардии, нарушениях сердечного ритма различного происхождения и некоторых формах гипертонии (стойкий эффект проявляется после длительного приёма; длительность гипотензивного действия после однократного приёма сохраняется 20—24 ч). Анаприлин уменьшает потребность в нитроглицерине. Используют при отсутствии эффектов у других лекарств. При тиреотоксикозах (вызванных гиперфункцией щитовидной железы) потенцирует действие специфических тиреотропных средств и применяется для лечения сердечно-сосудистых и нейропсихических нарушений у таких больных (нейроциркуляторная дистония, панические атаки, агрессивное поведение), а также для лечения некоторых побочных эффектов нейролептиков (см. 3.3.8.). Лекарство применяют при глаукоме.

Возможные побочные явления: со стороны сердечно-сосудистой системы и других внутренних органов — брадикардия, сердечная недостаточность, гипотензия, тошнота, рвота, понос, иногда аллергии, бронхоспазм, кашель, одышка; со стороны нервной системы и органов чувств — общая слабость, сонливость, головокружение, головная боль, бессонница, ночные кошмары, уменьшение скорости моторных и психических реакций, эмоциональная лабильность, депрессия, возбуждение, галлюцинации, дезориентация во времени и пространстве, кратковременные амнезии, нарушения чувствительности, сухость глаз, расстройства зрения, синдром отмены, снижение либидо и импотенция.

Препарат противопоказан при повышенной чувствительности, некоторых нарушениях функций сердечно-сосудистой системы, склонности к бронхоспазмам, некоторых нарушениях периферического кровообращения, при беременности. Применение ограничено при сахарном диабете, кормлении грудью и в пожилом возрасте.

Оксспренолол (Тразикор, Коретал, Tracosal и др.) по типу действия близок к анаприлину, также блокирует оба подтипа β -адрено-

рецепторов, но, в отличие от анаприлина, также и стимулирует их, теряя таким образом влияние на ЧСС (см. выше).

Применяют при стенокардии, различных расстройствах сердечного ритма. Может применяться при гипертонии и глаукоме. Из-за меньшего влияния на силу и частоту сокращений сердца, меньшей способности вызывать спазм бронхов переносится лучше других β -адреноблокаторов.

Побочные явления и противопоказания как у анаприлина.

Метопролол (Метопролол-ратиофарм, Метокард, Корвитол, Беталок, Селокен и др.) — избирательный β_1 -адреноблокатор, т.е. влияет преимущественно на сердце, так как подавляемые рецепторы расположены в основном в нём. Действует только как антагонист этих рецепторов. Проникает через ГЭБ, плацентарный барьер, обнаруживается в грудном молоке.

Препарат уменьшает систолическое («верхнее») артериальное давление, замедляет сердечный ритм, ослабляет стимулирующий эффект адреналина и норадреналина на сердце при физической нагрузке и психической перегрузке. Эффект начинается через 15 мин., достигает максимума через 2 ч и продолжается не менее 6 ч. Поскольку метопролол не действует на β_2 -рецепторы бронхов, риск бронхоспазмов при астме уменьшается, а возможности применения лекарства расширяются.

Применяется для снижения давления, повышенного вследствие разных причин, при аритмиях сердца различного происхождения, инфарктах, мигренях, тиреотоксикозе, нарушениях, вызванных нейролептиками (см. 3.3.8.).

Возможные побочные эффекты: со стороны сердечно-сосудистой системы и других органов — брадикардия, снижение давления, «похолодание конечностей», тошнота, боль в животе, понос или запор, иногда рвота, сыпь и дистрофия кожи, уменьшение массы тела; со стороны органов чувств и нервной системы — слабость, головокружение и головная боль, снижение концентрации внимания, сонливость или бессонница, ночные кошмары, депрессия, мышечные судороги, иногда — нервозность, тревога, ослабление либидо, ухудшение зрения, редко — вялость, повышенная утомляемость, амнезии, беспокойство, спутанность сознания, галлюцинации, шум в ушах, нарушения вкусовых ощущений.

Противопоказания — гиперчувствительность, некоторые нарушения функций сердечно-сосудистой системы, в том числе периферического кровообращения, беременность, кормление грудью. Осторожность при применении этого средства необходимо проявлять в случае сахарного диабета, гипертиреоза, в пожилом и детском

возрасте, при проведении общей анестезии, депрессиях и некоторых других заболеваниях.

α - и β -адреноблокаторы.

Эти лекарственные средства также применяются для снижения давления крови: они одновременно расширяют сосуды, снижают ЧСС и уменьшают объём сердечного выброса. Препараты блокируют не все подтипы α - и β -адренорецепторов, а только некоторые из них.

Лабеталол (Трандат) — блокатор α_1 -, β_1 - и β_2 -адренорецепторов. Хорошо всасывается при приёме внутрь. Действует 8—10 ч.

Он уменьшает периферическое сопротивление сосудов, ЧСС и сердечный выброс, что ведёт к быстрому дозозависимому снижению давления. Поэтому его применяют в качестве антигипертензивного препарата.

Симпатолитики.

Эта группа препаратов действует пресинаптически на адренергические окончания симпатической нервной системы (см. Рис. 3.1.): они, как и симпатомиметики, усиливают выделение норадреналина из нервных окончаний, но не тормозят его обратный захват, не угнетают разрушающие ферменты и подавляют транспорт медиатора из тела клетки в нервные окончания, где этот медиатор разрушается. Поэтому норадреналин под действием симпатолитиков быстро высвобождается из окончаний, но и быстро прекращает своё действие (главным образом из-за истощения запасов медиатора). Изначально эффекты адреномиметиков, действующих на постсинаптические рецепторы, и симпатолитиков совпадают, но затем на фоне симпатолитиков эти эффекты инвертируются. При проникновении через ГЭБ такие препараты успокаивают ЦНС, углубляют и усиливают естественный сон и потенцируют действие снотворных.

Октадин (Изобарин, Санотензин, Исмелин, Guanethidini Sulfas, Pressedin и др.) — механизм действия сходен с описанным выше, характерным для симпатолитиков. Кроме того, накапливаясь в нервных окончаниях, оказывает на них местноанестезирующее действие (см. 3.2.3.). Эффекты принципиально сходны с действием типичных симпатолитиков и развиваются тоже постепенно (максимум на 7—8-й день после начала приёма внутрь), а затем, в конце концов, действие препарата начинает снижаться. Октадин мало проникает через ГЭБ и проявляет в основном периферические эффекты. Действие сохраняется какое-то время (4—14 дней) после отмены препарата. Индивидуальная чувствительность очень вариабельна.

Применяют для лечения гипертонии. В офтальмологии иногда применяют для уменьшения внутриглазного давления.

Побочное действие — головокружения, общая слабость, тошнота и рвота, набухание слизистой носа (нос «закладывает»), усиление моторики кишечника, ведущей к поносу. Для предотвращения падения давления и обморока первые часы после приёма лекарства следует лежать и вставать медленно.

Противопоказан при атеросклерозе, инсультах, инфарктах, гипотонии, недостаточности функций почек, при опухолях мозгового слоя надпочечников (усиление выброса адреналина, действующего не пресинаптически и повышающего давление), в комбинации с лекарственными средствами, подавляющими ингибиторы ферментов дофамина и серотонина (см. 3.3.8. и 3.3.11.), которые октадин будет потенцировать.

3.2. Лекарственные средства, влияющие на периферическую афферентную иннервацию

Эти препараты действуют на афферентные, «чувствующие» нервные окончания или на проводящие центростремительные пути. Задача таких соединений — вызвать раздражение этих окончаний, их блокаду (и, как результат, нечувствительность) или подавить проведения импульса по нервному волокну в центр (что тоже приведёт к потере чувствительности). Эти препараты действуют на афферентные периферические волокна, не повреждая их, и нормальное функционирование афферентов восстанавливается через какое-то время.

3.2.1. Лекарственные средства, стимулирующие окончания афферентных нервов

Эти препараты, раздражая нервные окончания, оказывают активирующее действие. Они могут, например, рефлекторно усилить отделение слизи бронхами и использоваться в качестве противоотхаркивающих препаратов. Но здесь будут рассмотрены только лекарства, действующие непосредственно на нервные окончания, т. е. собственно *раздражающие средства*, входящие в группу «Местно-раздражающих средств».

Механизмы их действия точно не определены. Есть гипотеза, что анальгетический и противовоспалительный эффекты эти средства

оказывают с помощью отвлекающего действия, которое обеспечивается конкурентным афферентным потоком в ЦНС, тормозящим афферентный поток из воспалённого участка кожи, слизистой или с больного органа. Не исключают, что раздражающие средства усиливают выделение эндогенных опиоидов (см. 1.3.9.), оказывающих анальгетическое действие. Улучшение питания органов может быть связано с рефлекторным влиянием от раздражаемого участка, например с кожи, на орган по симпатическим волокнам, минуя ЦНС.

К таким средствам относятся всем известные горчичники (горчичная бумага): при смачивании горчичника тёплой водой происходит ферментативное образование горчичного эфирного масла, которое и раздражает кожу, вызывая рефлекторные эффекты.

Горчичники и некоторые другие эфирные масла применяют для подавления различных болей как отвлекающие средства и для рефлекторного улучшения трофики органов и тканей.

Ментол, один из главных компонентов эфирного масла мяты перечной, раздражает в первую очередь холодовые рецепторы, поэтому при раздражении кожи и различных слизистых возникает ощущение холода, рефлекторно сменяющегося небольшой анестезией. Под действием препарата меняется тонус сосудов в поверхностных и глубоко расположенных тканях.

Применяется при воспалениях верхних дыхательных путей, как составной компонент валидола при стенокардии, для кожного растирания при невралгиях, миалгиях, аралгиях, при мигренях.

Раствор аммиака (нашатырного спирта, NH_4OH) применяют в виде паров для раздражения чувствительных окончаний верхних дыхательных путей, что рефлекторно стимулирует центр дыхания в мозге. Это средство применяют для ингаляции при обмороке, опьянении.

3.2.2. Лекарственные средства, угнетающие функции афферентных волокон

Эти препараты каким-либо образом препятствуют раздражению сенсорных окончаний и, таким образом уменьшают болевые ощущения. Поверхность с чувствительными окончаниями меньше раздражается, покрываясь защитной плёнкой и теряя с поверхности раздражающее вещество, впитываемое защитным средством. Такой поверхностью является прежде всего кожа, поэтому многие лекарства, обладающие таким защитным действием, включены в группу «Дерматотропных средств» из класса «Органотропных средств».

В группе «Дерматотропных средств» объединены препараты самого разного химического строения, в том числе и комбинированные смеси в виде кремов, бальзамов, лосьонов и т.п. Все они как-либо действуют на кожу: ускоряют заживление ран, очищают от грязи, микроорганизмов, паразитов, насекомых, грибов, размягчают рубцовую ткань и т.п. Здесь будут описаны только препараты, препятствующие периферической афферентной иннервации кожи и слизистой.

Вяжущие средства на месте нанесения образуют защитную коллоидную плёнку, предохраняющую сенсорные рецепторы от раздражения. В результате болевые ощущения ослабевают. Помимо этого сужаются сосуды, снижается обмен и все функции клеток на месте воздействия лекарства, что уменьшает воспаление.

К вяжущим средствам можно отнести отвар коры дуба, содержащий много дубильных веществ, танин с галлодубильной кислотой из чернильных орешков, из неорганических средств — соли различных металлов, например свинца ацетат и др.

Применяют в виде примочек, полосканий и т. п., а также внутрь (при воспалениях желудочно-кишечного тракта и отравлениях солями тяжёлых металлов).

Обволакивающие средства покрывают слизистые и также препятствуют раздражению сенсорных окончаний. Их тоже применяют при воспалениях желудочно-кишечного тракта и с веществами, слишком раздражающими эти окончания.

К этим средствам относится, например, слизь из крахмала.

Считается, что эффект *адсорбирующих средств* связан с тем, что они на своей поверхности концентрируют соединения с кожи, слизистых оболочек и этим предохраняют их чувствительные окончания от раздражения, а также механически.

Например, активированный уголь — очень хороший адсорбент и его применяют при химических отравлениях, для прекращения адсорбции токсина и его всасывания.

Тальк адсорбирует эндогенные выделения желёз, сушит кожу и тоже предохраняет её от раздражений.

3.2.3. Местные анестетики

Эти препараты, как и вяжущие и обволакивающие средства (см. 3.2.2.), используют для локального устранения чувствительности, в основном боли, но действие средств этой группы значительно активнее. *Местные анестетики* (от греч. anaesthesia — бесчувствен-

ность, an — отрицание, aesthesis — чувствительность) устраняют всякие ощущения в месте воздействия. Они блокируют проведение возбуждения по нервному волокну в любом месте, где контактирует с ним, вызывая полную потерю любой чувствительности. Возникает ощущение онемения, одеревенения этого участка тела, оно становится как бы чужим. В последнюю очередь исчезает ощущение тупого прикосновения к месту введения. В быту это так и называют «заморозкой». Поскольку в первую очередь исчезает ощущение боли, эти средства используют главным образом для местной анестезии. Механизм действия этих веществ неясен. Известно, что на каком-то протяжении вдоль своего контакта с аксонной мембраной препарат лишает её возбудимости, потенциал действия становится непроходим и аксон временно как бы «функционально обрывается». Одной из причин блокады проведения импульсов может быть повышение уровня Ca^{+2} во внеклеточной жидкости, поскольку увеличение концентрации этого катиона в окружающей среде снижает возбудимость нейронной мембраны. Такое явление наблюдается при действии, например, новокаина (см. ниже).

Местный анестетик можно подвести к любому нервному волокну, в том числе к эфферентному, командному, или в ЦНС, и анестетик блокирует проведение, но эти средства используют обычно только для местной анестезии, воздействуя на периферическую нервную систему и на чувствительные нервные окончания. Поэтому, несмотря на то, что группа «Местных анестетиков» официально входит в состав класса «Нейротропных средств», в данном учебнике они объединены в одной главе с другими препаратами, действующими на периферическую нервную систему. Требования к такому лекарственному средству — быстрый эффект, избирательное аффективное действие, низкая токсичность, наличие сосудосуживающих свойств (если это средство не суживает сосуды, приходится применять его в комбинации с сосудосуживающими препаратами для уменьшения кровопотерь и усиления анестезии).

Одним из первых местных анестетиков, который стал применяться в медицине, был кокаин, содержащийся в листьях южноамериканского кустарника *Erythroxylon coca*.

Ацтеки и инки выделяли это растение как обладающее особыми, по-видимому, «божественными» качествами. Они хоронили умерших с листьями коки, «необходимыми» для загробной жизни. Это растение воспевали, изображали на орнаментах. Его жевали, до сих пор такое употребление листьев коки вызывает уважение у аборригенов Центральной и Южной Америки, как продолжение традиций. Жевание растения позволяет бороться с голодом, усталостью, из

него черпают мудрость жрецы. Листья растения использовались индейцами в качестве денег. Испанцы давали эти листья рабам в копиях для удержания их в повиновении. В Европу кока завезена в XVI в. конкистадорами. В 1859 г. кокаин выделен из растения и со второй половины XIX в. стал применяться в медицине (впервые З. Фрейд применил его как стимулятор ЦНС для лечения различных заболеваний). Затем были синтезированы другие препараты, в том числе аналоги кокаина, но менее токсичные и лишённые недостатков кокаина (см. ниже).

В настоящее время имеется несколько видов (способов) местной анестезии.

При поверхностной или терминальной анестезии поверхность раны, язвы или слизистой смачивают таким анестетиком, и он блокирует чувствительные окончания.

При инфильтрационной анестезии кожу и более глубокие ткани как бы «пропитывают» анестетиком перед операционным разрезом по этому месту. Анестетик также блокирует нервные окончания.

При проводниковой (регионарной, областной) анестезии препарат вводят по ходу нерва и проведение возбуждения (в первую очередь афферентного) по этому нерву блокируется. Теряется чувствительность в иннервируемой области, хотя сам этот иннервированный и «выключенный» участок не затрагивался. При спинномозговой и эпидуральной (перидуральной) анестезии препарат вводят под оболочки мозга, и анестетик действует на корешки спинного мозга.

Существуют препараты, которые можно применять для любой анестезии, другие достаточно токсичны. Например, кокаин не только достаточно сильный местный анестетик, но и наркотик (см. 4.2.5), вызывающий эйфорию, психомоторное возбуждение, беспокойство и снижение чувства голода. Могут быть галлюцинации, судороги и рвота. Метаболиты в моче обнаруживаются в течение ещё 2-3 дней. Кокаин вызывает выброс норадреналина и дофамина, по-видимому, с этим связан его первичный возбуждающий эффект. Но потом наступает истощение запасов этих медиаторов, что приводит к характерному эмоционально-депрессивному состоянию («кокаиновой грусти»), как у больных депрессией с дефицитом норадреналина и дофамина.

Лидокаин (Ксикаин, Acetoxylone, Dolocaine, Octocaine, Xylocain и др.) — один из самых распространённых и популярных местных анестетиков, применяемых при всех видах анестезии. Помимо местноанестезирующего действия обладает также антиаритмической активностью. Из-за токсичности используется только при небольших

операциях, а концентрация и количество применяемого раствора ограничено.

Помимо местной терминальной, инфильтрационной или проводниковой анестезии применяется также в качестве антиаритмического препарата.

Новокаин (Procaine, Aethocain, Сегосаин, Neocaine и др.) в связи с всасыванием после введения помимо основного местноанестезирующего действия оказывает ещё и побочное резорбтивное: снижает чувствительность периферических холинергических систем, блокирует вегетативные ганглии и спазмы гладкой мускулатуры, угнетает моторные области коры.

Новокаин применяют главным образом для инфильтрационной анестезии, часто — для лечебных блокад. Для поверхностной анестезии препарат мало пригоден из-за плохой проницаемости через целостные слизистые.

Помимо анальгетических целей это средство применяют для блокады с целью ослабления рефлекторных патологических процессов, внутривенно и внутрь при различных других заболеваниях, в частности при гипертонии, мерцательной аритмии сердца и др. Препарат используется в пожилом возрасте для лечения заболеваний, связанных с функциональными нарушениями нервной системы (атеросклероз, гипертония, спазмы сосудов, заболевания суставов и др.).

Побочные эффекты — повышенная чувствительность, аллергии. Всё это вначале приводит к резкому понижению давления, головокружению, слабости вплоть до коллапса.

Входит в состав препарата «Меновазин».

3.3. Лекарственные средства, влияющие на центральную нервную систему

В данном разделе будут рассмотрены препараты, оказывающие своё воздействие через ЦНС. Обычно их эффект субъективно ощущается. Более того, многие психотропные лекарственные средства этой группы применяются ради их субъективного действия, например, противотревожные и психостимулирующие средства. Ощущение действия других препаратов этой группы возникает неспециально, то есть это можно рассматривать как побочный эффект, например, вследствие изменения возбудимости нервной системы, восстановления центральной регуляции некоторых функций или изменения сенсорных ощущений. Так общие анестетики, снотвор-

ные, противоэпилептические средства меняют функциональное состояние, противопаркинсонические препараты улучшают моторику при болезни Паркинсона, наркотические анальгетики устраняют боль. Наконец, эффект препарата может в обычном состоянии субъективно не ощущаться. В механизме действия некоторых фармакологических групп, например, ненаркотических анальгетиков, может присутствовать (и даже превалировать) периферический компонент. Тем не менее, все они действуют и на ЦНС.

3.3.1. Ненаркотические анальгетики

Тысячи лет одной из главных задач медицины было устранение боли. Это ощущение предполагало какую-то патологию и исчезновение боли расценивалось как если не полное излечение, то, по крайней мере, уменьшение болезни. Однако по современным представлениям боль — это одно из самых необходимых и поэтому полезных ощущений, предупреждающих нас об опасности и нарушениях. Физиологическая и биохимическая система боли входит как составная часть в так называемую «систему внутреннего наказания», благодаря которой мы чувствуем негативные эмоции и переживания типа ужаса, отвращения, тоски. «Системе внутреннего наказания» противоположна «система внутреннего подкрепления», которая обеспечивает нам радость, наслаждение, восторг и другие положительные эмоции. Одним из следствий торможения «системы внутреннего наказания» или активации «системы внутреннего подкрепления» будет уменьшение или полное исчезновение чувства боли.

Вещества, которые снижают чувствительность ноцицепторов, тормозят проведение возбуждения по специфическим болевым путям и подавляют активность болевых центров мозга, проявляют анальгетическую активность. Такие лекарственные средства могут снижать любую нейронную активность, в том числе и связанную с болью. Эти препараты используются для борьбы с ноцицептивной чувствительностью в качестве анестетиков. Если вся чувствительность подавляется только на месте воздействия соединения, то наступает местная анестезия (см. 3.2.3.). Препараты, вызывающие её, применяют для локальных воздействий на периферические участки нервной системы. По существу с такими же целями применяют обволакивающие и им подобные средства (см. 3.2.2.). Те лекарства, которые проходят через ГЭБ, неизбирательно тормозят все нейроны, выключают всю ЦНС. Их используют для наркоза в качестве общих анестетиков (см. 3.3.3.).

Однако имеются лекарственные средства, избирательно подавляющие ноцицептивную рецепцию или активность только болевых центров. Такие препараты используют в качестве анальгетиков. При их действии в терапевтических дозах сознание сохраняется. Если соединение не затрагивает эндогенные «системы внутреннего наказания и подкрепления», действие такого вещества может субъективно и не ощущаться. Последствия его введения мы можем заметить только по исчезновению или уменьшению чувства боли. Однако, если «системы внутреннего наказания и/или подкрепления» затрагиваются, обязательно возникают какие-то эмоции. Знак этих эмоций зависит от того, какую систему затронул препарат.

Наконец чувство боли можно устранить, убрав причину этого ощущения. Отдёргивание руки, избегание ситуаций, приводящих к боли, уже являются анальгетическими действиями.

Лекарственный препарат, который подавляет или устраняет процессы, приводящие к болевым ощущениям, и который используют именно из-за этих свойств, тоже можно считать анальгетиком.

В зависимости от механизмов действия лекарственные средства, используемые для уменьшения или предупреждения чувства боли, можно разделить на ненаркотические и наркотические анальгетики. Кроме того, имеются препараты со смешанным механизмом действия, но поскольку они, как и наркотические анальгетики, могут приводить к лекарственной зависимости, в данном учебнике они включены в одну с ними главу (см. 3.3.2.).

Ненаркотически анальгетики в официальной классификации выделены в самостоятельный класс «Ненаркотических анальгетиков, включая нестероидные и другие противовоспалительные средства». Они не изменяют функционального состояния мозга (не оказывают седативного действия, не вызывают эйфории) и, по-видимому, из-за этого не могут привести к лекарственной зависимости и наркомании. Поэтому они и «ненаркотические».

Большинство препаратов этого класса обладают противовоспалительным и жаропонижающим эффектами, непосредственно связанными с периферическим механизмом их анальгетического действия.

Болевые импульсы генерируются при участии простагландинов, угнетающих простагландин-синтазу. Это обычно происходит при повреждении ткани, её патологическом состоянии, ведущем к развитию очага воспаления, который затем служит источником боли. Из-за свойства выделяться при воспалении (и приводить к ощущению боли) простагландины называют одним из «медиаторов воспаления». Анальгетики угнетают синтез простагландинов.

Кроме того, простагландины оказывают пирогенное действие на центр терморегуляции в гипоталамусе, поэтому угнетение их синтеза приводит к жаропонижающему эффекту. В норме, когда температура организма не повышена и синтез простагландинов не изменён, препараты этого класса жаропонижающего действия не проявляют.

Другим «медиатором воспаления» является брадикинин, также выделяющийся при воспалении и раздражающий ноцицептивные рецепторы. Ненаркотические анальгетики блокируют это раздражение.

Помимо непосредственного противовоспалительного действия, в основе анальгетического эффекта лежит его последствие — механический фактор в виде противоотёчного влияния: уменьшение отёка ведёт к снижению давления на все кожные рецепторы, в том числе и на болевые.

Центральным компонентом механизма анальгетического действия этих препаратов является торможение синаптической передачи в специфических «болевых» ядрах таламуса. Эти ядра непосредственно не связаны с эмоциональной оценкой ноцицептивного воздействия, поэтому их активность не влияет на психический компонент боли, и поэтому изменение активности этих таламических ядер при воздействии ненаркотических анальгетиков, а, следовательно, и действие самих лекарств, субъективно не ощущается. Вегетативный компонент, обусловленный эмоциями, в эффекте препаратов отсутствует.

Описанные механизмы боли особенно широко наблюдаются при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, связанных с воспалительными процессами: воспалениях суставов, позвоночника и т.п., — остеопорозах, остеохондрозах, артрозах и т. д. В связи с этим ненаркотические анальгетики применяются преимущественно при таких патологиях, и поэтому они объединены с противовоспалительными средствами. Если причиной боли является не воспаление, то анальгетик, действующий по вышеописанному механизму, будет мало эффективен.

Одним из главных недостатков первых препаратов этого класса, например, ацетилсалициловой кислоты, более известной как аспирин, было повреждение слизистой оболочки желудка. Затем удалось создать препараты с меньшим повреждающим действием. Сейчас есть средства, не повреждающие слизистую оболочку, например, мелоксикам.

К этому классу препаратов относятся соединения разного химического строения: ибупрофен (долгит, нурофен, бруфен) — производное фенилпропионовой кислоты, диклофенак (дикловит, неодол, ортофен,

вольтарен) — производное фенилуксусной кислоты, индометацин (метиндол) — производное индолуксусной кислоты. Всем известен парацетамол (калпол, цефекон) — N-(4-гидроксифенил)ацетамид.

Ненаркотические анальгетики применяются в разных лекарственных формах: в таблетках и капсулах, в ампулах (для инъекций), для местного применения — в виде мазей, пластырей, аэрозолей и т. п.

Натрия салицилат и ацетилсалициловая кислота (Аспирин, Acetophen, Ruspirin и др.) — первый из препаратов этого класса, созданный ещё в 1869 г., активно используемый в клинике с 1899 г. и применяемый до сих пор. Обладает тремя основными эффектами ненаркотических анальгетиков, но при хорошей выраженности анальгетического действия у него всё же преобладает жаропонижающий эффект. В процессе создания этого средства из коры ивы, использовавшейся сотни лет для снижения повышенной температуры, были выделены салицилаты. Из них, в конце концов, синтезировали натриевую соль салициловой кислоты.

Это лекарственное средство снижает также возможность образования тромбов в крови.

Помимо действия через вышеописанные общие механизмы препарат уменьшает энергетическое обеспечение воспаления путём торможения синтеза АТФ. Средство влияет на подкорковые центры теплообразования и болевой чувствительности. Жаропонижающий и анальгетический эффекты проявляется через 15—20 мин. и достигает максимума через 2 ч. после приёма внутрь. Противовоспалительный эффект развивается после неоднократного воздействия (не менее 1—2 дней приёма).

Побочные эффекты — нарушения со стороны нервной системы (особенно после натрия салицилата) в виде шума, звона в ушах и головокружения, снижение слуха, нарушения функций желудочно-кишечного тракта, печени и почек, расстройства астматического характера («аспириновая» астма). Дефекты функций системы крови при действии этого препарата меньше, чем после использования анальгина, поэтому часто анальгину предпочитают аспирин.

Ацетилсалициловая кислота противопоказана при гиперчувствительности, нарушениях крови, функций печени, почек, желудочно-кишечного тракта, в течение I триместра беременности. На время грудного вскармливания приём лекарства прекращают. Кроме особых случаев препарат желательно не применять до 14 лет.

Анальгин (Метамизол натрия, Metapyrin, Pantalgan, Pyridone, Sulpyrin и др.) обладает тремя основными действиями препаратов этого класса. Преобладает анальгетический эффект, значительно превышающий подобное действие аспирина.

Побочные эффекты — аллергические реакции, гипотония. Основным недостатком этого весьма эффективного лекарственного средства является изменение состава крови. Из-за этого в некоторых странах этот препарат не применяется, вместо него используют анальгетически менее эффективный аспирин.

3.3.2. Наркотические анальгетики (опиоиды, их аналоги и антагонисты)

В разделе 1.3.9. уже рассказывалось об опиоидных пептидах и рецепторах, морфине и системе «внутреннего подкрепления». Наркотические анальгетики взаимодействуют с соответствующими рецепторами. Это приводит к трём основным эффектам, в том числе к анальгезии.

Противоболовое действие возникает вследствие угнетения болевых центров таламуса и других структур ЦНС. Ощущение боли ослабевает, а сама боль на фоне возбуждённых опиоидных рецепторов (и активированной системы «внутреннего подкрепления») эмоционально перестаёт восприниматься как страдание. Большинство из опиоидов, действуя на систему «внутреннего подкрепления», вызывают эйфорию (очень редко — дисфорию) и зависимость.

При действии этих веществ развивается поверхностный сон. Тысячелетия эти вещества в составе опия применялись прежде всего как снотворные и наркотические средства. Благодаря гипногенному действию получил своё название морфин (Морфей — древнегреческий бог сновидений, бог Гипноса).

Эти вещества оказывают также противокашлевое действие.

Среди опиоидов выделяют:

агонисты, взаимодействующие со всеми типами опиоидных рецепторов;

частичные агонисты, взаимодействующие с каким-либо одним типом таких рецепторов;

агонисты-антагонисты, активирующие один тип и блокирующие другой тип опиоидных рецепторов;

антагонисты, блокирующие все типы опиоидных рецепторов.

Агонисты, например, морфин, не только избирательно угнетают проведение болевых импульсов и изменяют оценку боли на уровне головного мозга, но тормозят и спинальные нейроны, изменяя нисходящую регуляцию ноцицептивной афферентации. Анальгезию можно вызвать, введя морфин непосредственно в некоторые ядра мозга. Успокаивающее и снотворное действие агонистов может

быть связано с торможением активирующей ретикулярной формации и непосредственным торможением коры, лимбической системы и гипоталамуса. Во всяком случае, ЭЭГ-активации этих структур при действии внешних раздражителей на фоне морфина подавлены.

К побочным эффектам морфина можно отнести снижение температуры тела (особенно при воздействии в больших дозах) из-за торможения центра терморегуляции в гипоталамусе, уменьшение диуреза вследствие повышенного выделения вазопрессина (антидиуретического гормона). Наблюдается сужение зрачков. Обычно морфин угнетает рвоту, но может быть и противоположный эффект в виде тошноты и рвоты. Продвижение содержимого по кишечнику затрудняется и развиваются запоры, так как повышается тонус сфинктеров желудочно-кишечного тракта, тормозится перистальтика кишечника, из его содержимого поглощается вода и угнетается выделение желчи и сока поджелудочной железы. Так же замедляется уринация.

Из желудочно-кишечного тракта морфин всасывается плохо, поэтому его вводят парентерально, преимущественно подкожно.

Один из главных недостатков морфина — его угнетающее действие на дыхательные центры продолговатого мозга. Под действием опиоида их чувствительность к CO_2 снижается, они перестают реагировать на недостаток кислорода и токсический избыток углекислоты. Дыхание урежается и при передозировке в конце концов останавливается. Поскольку опиоиды — самые мощные анальгетики из известных на сегодняшнее время, их применяют и в особых случаях, когда никакие другие средства помощи уже не помогают, например, в онкологии. Но в таком случае у больного развивается толерантность к препарату, и анальгетический эффект прежней дозой не обеспечивается, её приходится увеличивать. Через какое-то время и к новой дозе развивается привыкание, повышают и её. И так до верхнего предела, выше которого поднимать дозу нельзя из-за опасности умерщвления больного. Врач и родственники остаются с неизлечимым страдающим больным. Возникает проблема эвтаназии, которая обсуждалась в разделе 2.4.4.

Среди синтетических производных морфина одним из самых мощных анальгетиков является фентанил. По дозам он более чем в 100 раз превосходит морфин. К сожалению его эффект краток, 20—30 мин., хотя развивается не более чем через 3 мин. после введения. Кратковременность действия связана не с разрушением, а с быстрым перераспределением препарата в организме, — уменьшением его содержания в мозге и накоплением в других органах. Он также угнетает ЦНС, повышает тонус скелетных мышц, в частности

дыхательных мышц грудной клетки, что затрудняет дыхание. Для снижения этого тонуса пользуются курареподобными миорелаксантами. Длительность эффекта возрастает у пожилых людей и при нарушениях функций печени, например, при циррозе, поэтому таким пациентам эти препараты не рекомендуются (как и детям до 3 лет).

К синтетическим опиоидам, как и к морфину, развивается перекрёстное привыкание и психическая и физическая зависимость.

Агонисты опиоидных рецепторов применяют для *нейролептанальгезии*, одного из видов общего обезболивания. При этом антипсихотический препарат нейролептик (см. 3.3.8.) комбинируют с опиоидным анальгетиком. При сохранном сознании достигается и антипсихотический, и анальгетический эффекты. Если к этой нейролептанальгетической комбинации добавляется ещё общий анестетик, например, закись азота, то получается наркоз в виде *нейролептанестезии*. Кроме того, опиоиды применяют при «сбалансированной анестезии», когда опиоид применяют вместе с миорелаксантом и общим анестетиком.

Первым среди агонистов-антагонистов был пентазоцин (лексир, фортрал). Он — антагонист μ -рецепторов и агонист δ - и κ -рецепторов, слабее морфина как анальгетик и действует короче последнего, зато он не вызывает эйфории, может вызывать дисфорию, и поэтому его применение не приводит к лекарственной зависимости. Более того, как антагонист агонистов опиоидов пентазоцин при воздействии на тех больных, у кого уже развилась эта зависимость, вызывает у них абстиненцию.

К частичным агонистам-антагонистам опиоидных рецепторов относится также буторфанол — слабый антагонист μ -рецепторов и агонист κ -рецепторов. Как анальгетик он активнее морфина, меньше угнетает дыхание, реже вызывает зависимость, длительность действия чуть короче.

Бупренорфин — частичный агонист μ - и κ -рецепторов и антагонист δ -рецепторов. Он эффективнее морфина и действует дольше, но эффект развивается медленнее. Зависимость к бупренорфину и синдром отмены менее выражены, чем при использовании морфина.

При передозировке опиоидов, если анальгетик принимался внутрь, желудок промывают, дают слабительные и вводят антагонист опиоидных рецепторов налоксон. Он блокирует все опиоидные рецепторы. Обладая большим аффинитетом, препарат вытесняет с рецепторов наркотические анальгетики. Как агонист налоксон не действует и сам не запускает эффекты, вызываемые опиоидными анальгетиками. В результате эти эффекты, включая анальгетический, обрываются, но прекращается и угнетение дыхательного цен-

тра, восстанавливается дыхание. Налоксон действует через 1 мин. после внутривенного или внутримышечного введения, и действие это продолжается 2–4 ч.

Другой, более активный антагонист опиоидов — налтрексон. Его применяют энтерально, он действует до 2 дней. Это средство применяют для лечения наркоманий.

Особенно тяжело протекают наиболее распространённые в нашей стране наркомании, связанные с регулярным введением кустарно изготовленных препаратов из маковой соломки.

Подробнее об особенностях «опиомании» и возможностях борьбы с ней рассказано в главе 4.2.3.

3.3.3. Наркозные средства

Класс *наркозных средств* применяется в медицине с середины XIX в. До этого все манипуляции с «живым телом» совершали без наркоза. Пациенту в лучшем случае давали выпить что-нибудь одурманивающее, затем санитары садились ему на руки и на ноги и держали, а врач резал ткани и пилил кости. Однако в 1846 г. Г. Мортон публично провёл первую операцию под эфирным наркозом. Этот год считается годом рождения общей анестезии. Уже со следующего года знаменитый русский врач Н.И. Пирогов применял эфир в своей практике, в том числе в военно-полевой хирургии во время крымской компании 1855–56 гг.

Затем появилось множество средств для наркоза. Все они снижают возбудимость чувствительных, эфферентных волокон, взаимодействие и межнейронную проводимость отдельных нервных клеток и благодаря этому — взаимодействие между целыми отделами мозга. Нарушается интеграция между спинным и головным мозгом, корой и подкоркой, ЦНС и остальным организмом. Это приводит к потере чувствительности, затем сознания. Потеря чувствительности при действии этих препаратов неспецифична: перестают ощущаться раздражители всех модальностей. Поэтому наркозные препараты называют также *общими анестетиками*, то есть средствами, приводящими к потере чувствительности во всём организме (к общей анестезии), в отличие от местной анестезии (см. 3.2.3.), когда потеря всей чувствительности (анестезия) наступала в каком-то одном, небольшом участке организма, то есть локально. Параллельно с общей потерей чувствительности при действии наркозного препарата наступает наркотический сон, а при достаточно больших дозах подавляются все жизненные функции и даже останавливается дыхание.

Механизм действия общих анестетиков неясен. Возможно, у разных препаратов он различен. Некоторые препараты на ранних стадиях оказывают возбуждающий эффект (см. ниже). Но, так или иначе, все общие анестетики, в конце концов, вызывают торможение ЦНС, по-видимому, активируя тормозные ГАМК-бензодиазепиновые рецепторы или угнетая NMDA-рецепторы возбуждающего глутамата.

Общая анестезия (наркоз) развивается постепенно. Чувствительность синапсов к общим анестетикам неодинакова, нейроны «выключаются» постепенно и последовательно. Поэтому различают до 4 стадий наркоза. Они хорошо видны при использовании классического общего анестетика этилового эфира (см. ниже). Эти стадии проявляются и у некоторых других препаратов в развёрнутом виде или занимают секунды и даже доли секунды в виде подёргиваний.

I — стадия анальгезии.

II — стадия возбуждения.

III — стадия хирургического наркоза включает в себя 4 уровня:

III₁ — поверхностный наркоз (1-й уровень);

III₂ — лёгкий наркоз (2-й уровень);

III₃ — глубокий наркоз (3-й уровень);

III₄ — сверхглубокий наркоз (4-й уровень).

IV — агональная стадия.

На стадии анальгезии теряется болевая чувствительность, обычно нарушена ориентация. Хотя в целом сознание ещё сохранено, на этот период уже развивается амнезия, и после наркоза человек не помнит событий, происходивших с ним в этот период. Полагают, что состояние в этой стадии обусловлено с одной стороны угнетением межнейронной передачи в афферентных путях, а с другой понижением функциональной активности корковых нейронов.

На стадии возбуждения повышена двигательная и речевая активность, человек (или животное) пытается куда-то вырваться и убежать, хотя сознание и ориентация в пространстве уже нарушены. Зрачки расширяются, дыхание обычно учащается, сердце может повысить частоту сокращения, а спинномозговые рефлексы могут усилиться, возможен также сильный кашель до рвоты, если анестетик попадёт желудок. Для этой стадии характерны небольшие судороги. Полагают, что стадия обусловлена прекращением торможения корой подкорки из-за выключения коры.

На стадии хирургического наркоза развивается дальнейшее угнетение ЦНС: сознание выключено и болевая чувствительность отсутствует, рефлекторная активность подавлена, вегетативная активность выключена не полностью. Зрачки сужены. Давление и дыхание ста-

билизируются и по мере развития наркоза угнетаются. Развивается сильная миорелаксация. Считают, что последнее связано с влиянием общего анестетика на центральную регуляцию мышечного тонуса и в некоторых случаях на нервно-мышечные синапсы.

На агональной стадии обычны сердечные аритмии, сердечная недостаточность и, в конце концов, останавливается дыхание. Зрачки расширены. Эта стадия передозировки, по-видимому, связана с угнетением дыхательного и сосудодвигательного центров. Из неё пациента нужно выводить, самостоятельно ЦНС после прекращения введения общего анестетика свою активность уже не восстановит.

Пробуждение происходит тоже постепенно. Обычно для полного восстановления требуется несколько часов. На этой стадии, также как и при введении в наркоз, может возникнуть рвота. Длительно сохраняется анальгезия.

Глубину наркоза оценивают с помощью ЭЭГ, которая изменяется в соответствии с изменением функционального состояния мозга. Это десинхронизация на стадиях возбуждения (I и II), затем появляются отдельные высокоамплитудные медленные колебания, которых становится всё больше и, наконец, регистрируются только они, а на агональной стадии появляются участки без ЭЭГ-активности. У некоторых общих анестетиков стадия возбуждения регистрируется только на ЭЭГ в виде нескольких судорожных всплесков типа «пик-волна» или коротеньких, занимающих несколько колебаний, высокочастотных и низкоамплитудных участков.

Для того, чтобы обойти эти недостатки стадий, применяют наркоз комбинированный из нескольких анестетиков или для вводного наркоза используют «удобный» анестетик, с которым проходят стадию возбуждения, а потом уже «неудобный» анестетик, например, эфир, используют для поддержания наркоза. Этот основной анестетик может применяться на фоне другого седативного средства.

Большинство общих анестетиков не обладает значительной широтой терапевтического («наркотического») действия, определяемой по минимальной и максимальной дозе, т.е. по минимальной и максимальной концентрации препарата во вводимом, вдыхаемом средстве.

Препараты этого класса делятся на группы по технологическим способам применения. Это 2 большие группы, — средства для ингаляционного и средства для неингаляционного наркоза.

Средства для ингаляционного наркоза.

К этой группе относятся жидкие летучие и газообразные вещества. Общий анестетик вдыхается, переходит из лёгких в кровь и

воздействует на ткани, в первую очередь на ЦНС. В организме препараты распределяются равномерно и выделяются через лёгкие, обычно в неизменном виде.

Жидкие летучие вещества.

Это препараты, легко переходящие из жидкого в парообразное состояние.

Эфир для наркоза даёт характерные стадии общей анестезии (стадия возбуждения может продолжаться до 10–20 мин., пробуждение — 30 мин.). Эфирный наркоз глубок, довольно легко управляем. Мускулатура хорошо расслабляется.

Анестетик может вызвать раздражение дыхательных путей и усиление слюноотделения. Это может вызвать рефлекторный спазм дыхания в начале наркоза. Может уменьшаться ЧСС, увеличиваться давление, особенно в период пробуждения. После наркоза часта рвота и угнетение дыхания.

Противопоказания к применению этого средства: острые заболевания дыхательных путей, повышенное внутричерепное давление, некоторые сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени, почек, истощение, диабет и ситуации, когда возбуждение очень опасно.

Пары эфира легко воспламеняются с кислородом, воздухом, азотом и в определённых концентрациях образуют взрывоопасные смеси.

Хлороформ для наркоза — прозрачная бесцветная тяжёлая жидкость с характерным запахом и сладким жгучим вкусом. Активный общий анестетик, хирургическая стадия наступает через 5–7 мин. после подачи, а пробуждение после этого наркоза наступает через 30 мин.

Токсичен: может вызвать различные нарушения в сердце, печени, нарушения обмена. Из-за этого сейчас применяется реже.

Фторотан (Anestan, Fluctan, Halothane, Narcotan, Somnothane и др.) — бесцветная пахучая жидкость. Является одним из наиболее распространённых и мощных средств общей анестезии. Легко всасывается из дыхательных путей и быстро выделяется в неизменном виде (до 80%). Наркоз наступает быстро (через 1–2 мин. после начала вдыхания теряется сознание, через 3–5 мин. наступает хирургическая стадия), и из него быстро выходят (начинают пробуждаться через 3–5 мин. и полностью депрессия исчезает через 5–10 мин. после прекращения дыхания фторотаном). Возбуждение (слабое) наблюдается редко. Миорелаксация меньше, чем от эфира.

Наркоз хорошо регулируется, может применяться для широкого спектра оперативных вмешательств. Особенно этот анестетик пока-

зан при оперативных вмешательствах, требующих избегания возбуждения и напряжения, например, в нейрохирургии и т. п.

Фторотан не рекомендуется при опухолях надпочечников, когда в крови повышено содержание адреналина, и при гипертиреозе.

Пары фторотана не раздражают слизистых оболочек, но снижают артериальное давление, вызывают брадикардию. Препарат не влияет на функцию почек, иногда нарушает функции печени.

Газообразные вещества.

Эти анестетики исходно представляют собой газообразные вещества. Наиболее распространена закись азота (N_2O), используется также циклопропан, этилен.

Азота закись — бесцветный газ тяжелее воздуха. Был открыт в 1772 г. Д. Пристли, когда тот делал «азотистый воздух», и первоначально использовался только для развлечений, поскольку в малых концентрациях этот вещество вызывает чувство опьянения с лёгким радостным возбуждением (отсюда его второе, неофициальное название «веселящий газ») и последующую сонливость. Для ингаляционной общей анестезии стал применяться со второй половины XIX в. Вызывает лёгкий наркоз с анальгезией, но хирургическая стадия достигается только при концентрации 95% во вдыхаемом воздухе. В таких условиях развивается гипоксия, поэтому анестетики используют только в меньшей концентрации в смеси с кислородом и в комбинации с другими более мощными анестетиками.

Закись азота выделяется через дыхательные пути в неизменном виде через 10—15 мин. после прекращения вдыхания.

Применяют в хирургии, гинекологии, для обезболивания родов и в стоматологии, а также при таких заболеваниях, как инфаркт, панкреатит, т.е. сопровождающихся болями, не снимаемыми другими средствами. Противопоказан при тяжёлых заболеваниях нервной системы, при хроническом алкоголизме и в состоянии алкогольного опьянения (использование анестетика может приводить к галлюцинациям).

Циклопропан активнее закиси азота. Хирургический наркоз без фазы возбуждения наступает через 3—5 мин. после начала вдыхания, а глубина наркоза легко регулируется.

Средства для неингаляционного наркоза.

Эти анестетики вводят парентерально, значительно реже энтерально. Наиболее удобный и легко регулируемый путь введения внутривенный: неингаляционные анестетики должны быть хорошо растворимы в воде. Эта группа общих анестетиков делится по дли-

тельности эффекта на препараты кратковременного действия (до 15 мин. при внутривенном введении), средней продолжительности действия (20—30 мин.) и длительного действия (более 1 ч.).

Пропанидид (Сомбревин, Erontol, Fabantol и др.) — средство для «сверхкороткого» наркоза: хирургическая стадия развивается в течение 1-й мин. (30—40 с.), но продолжается 3—5 мин. после прекращения внутривенного введения. Представляет собой светло-жёлтую маслянистую жидкость, растворимую в специальном растворителе, но не в воде. Наркоз наступает без выраженной стадии возбуждения, но в начале действия анестетика могут быть мышечные подёргивания. Сознание восстанавливается через 2—3 мин. после хирургической стадии, но полностью действие препарата проходит через 20—30 мин. Краткость эффекта объясняют быстрой биохимического разрушения в крови.

Применяется для кратковременного и вводного наркоза. Препарат можно использовать в амбулаторных условиях (вправление вывихов, репозиция обломков, при бронхоскопии, в стоматологии и др.). Есть данные о применении пропанидида для кесарева сечения в комбинации с закисью азота.

Анестетик противопоказан при шоке, поражениях печени и почек, осторожность требуется при различных сердечно-сосудистых нарушениях, особенно у детей до 4 лет и людей старше 60 лет.

Кетамин (Калипсол, Кеталар, Ketaset, Vetalar и др.) вызывает только общее обезболивание и лёгкий сон с частичной утратой сознания. Относится к анестетикам короткого действия. Хирургический наркоз при действии этого анестетика не развивается. Иногда состояние, которое вызывает это средство, называют «диссоциативной анестезией». Считают, что под действием кетамина одни центры в мозге угнетаются, а другие сохраняют активность, т.е. происходит диссоциация активности ЦНС.

Эффект быстрый (наступает через 30—120 с. при внутривенном и через 2—8 мин. при внутримышечном введении), но непродолжительный (при внутривенном введении длится 5—15 мин., а при внутримышечном 15—40 мин.). Миорелаксации на фоне кетаминового наркоза нет, могут быть отдельные произвольные движения конечностей, речевая активность, сохраняются некоторые рефлексy, может быть усиленное отделение слюны, повышение внутриглазного давления. Во время наркоза, по-видимому, часты яркие цветные и неприятные сновидения, сохраняющиеся в послеоперационный период. Возможна речевая активность.

Применяют для вводного наркоза и для кратковременных операций. Базовый наркоз кетаминoм проводят на фоне действия ми-

орелаксантов и искусственного дыхания. С середины 2004 г. после ряда печально нашумевших судебных процессов над ветеринарами, которые традиционно использовали кетамин в своей практике, анестетик был разрешён правительством России для использования при лечении животных (в 1998 г. Минсельхоз исключил препарат из числа разрешённых в ветеринарии). Министерства сельского хозяйства и здравоохранения Российской Федерации вновь внесли кетамин в список разрешённых в ветеринарии препаратов, постановление «Об утверждении Положения об использовании наркотических средств и психотропных веществ в ветеринарии» (см. 2.4.4.) узаконило порядок использования этого и других средств.

У кетамина как негативные побочные эффекты могут быть повышение давления и тахикардия. При слишком быстром введении — угнетение дыхания.

Препарат противопоказан при нарушениях мозгового кровообращения, при гипертонии, декомпенсации кровообращения.

Тиопентал-натрий (Pentothal sodium, Farmotal, Intraval, Nesdonal и др.) — барбитурат, относится к анестетикам средней продолжительности (20—30 мин.). Наркоз наступает быстро (через 1 мин.) без стадии возбуждения. Это средство приводит к значительному мышечному расслаблению. Помимо общего анестетического оказывает снотворное действие.

Применяют для базисного наркоза при непродолжительных операциях и для вводного наркоза. Обычно тиопентал-натрий вводят внутривенно, детям иногда ректально в виде тёплого раствора. Во время введения могут быть отдельные подёргивания конечностей и отдельные судорожные колебания на ЭЭГ. Может угнетать дыхательный центр, само дыхание и вызывать гипоксию.

Это средство противопоказано при лихорадках, заболеваниях печени, почек, диабете, сильном истощении, шоке, резких нарушениях кровообращения, воспалениях носоглотки.

3.3.4. Аналептики

Эти препараты используются для активации функций организма при отравлениях, травмах, различных нарушениях внешнего дыхания, т. е. эти средства можно назвать «оживителями». Своё «пробуждающее» действие *аналептики* (от греч. *analambano* — поднимать, укреплять, выздоравливать) оказывают через ЦНС, активируя её. Поэтому препараты этой группы можно отнести и к стимуляторам. Некоторые из аналептиков, например, кофеин, относят к обеим

группам, но в отличие от стимуляторов большинство аналептиков не вызывает психического возбуждения и субъективного ощущения бодрости.

Различные препараты этой группы официально относятся к разным фармакологическим группам. Многие фармакологи не выделяют аналептики в самостоятельный класс, и их нет в таблице классификаций нейротропных средств (см. начало Раздела 3.), тем не менее, эти препараты часто представляются как отдельная группа (см. учебники Д.А. Харкевича и Н.Н. Каркищенко).

Аналептики активируют ЦНС, облегчая проведение возбуждения через синапс или ослабляя синаптическое торможение. Большинство этих препаратов, например, камфора, бемеград, кордиамин, улучшают синаптическое проведение возбуждения. Стрихнин ослабляет постсинаптическое торможение, вызываемое глицином, а пикротоксин, по-видимому, ослабляет пресинаптическое ГАМК-ергическое торможение.

Разные препараты этой группы действуют на различных уровнях, влияя на разные отделы мозга: одни активируют продолговатый мозг (у Н.Н. Каркищенко все аналептики представлены как стимуляторы преимущественно продолговатого мозга, активирующие в основном дыхательный и сосудодвигательный центры), например, коразол, бемеград, кордиамин, другие — спинной, например, стрихнин, третьи, такие как кофеин, — кору головного мозга.

Аналептики приводят к генерализации возбуждения, повышают судорожную готовность и при незначительных передозировках вызывают судороги. Характер судорог зависит от отдела мозга, в котором препарат снижает торможение: клонические судороги наблюдаются при подавлении торможения в головном мозге, а тонические судороги (тетанус) — в спинном. Клонико-тонические судороги развиваются и при сильных передозировках веществ, действующих только на головной мозг.

Препараты этой группы делятся по химическому строению и по характеру их действия и целям, с которыми их применяют. Так Н.Н. Каркищенко выделяет (1) «дыхательные аналептики центрального действия», стимулирующие дыхательный центр продолговатого мозга, используемые преимущественно для стимуляции дыхания при его нарушении, (2) «центральные аналептики», активирующие ЦНС, в том числе и через дыхательный центр, поднимающие давление, активирующие деятельность сердца, ускоряющие восстановление психомоторных реакций в посленаркозном периоде, и (3) «средства против курения», куда входят, в частности, н-холин timer метики цитизин (в таблетках «Табекс») и лобелин (в таблетках «Лобесил») (см. 3.1.1.).

Аналептики активируют дыхательный центр, повышая его чувствительность к CO_2 и нервным стимулам или непосредственно влияя на центр дыхания (например, бемеGRID и камфора). Центральное действие может дополняться рефлекторным, действующим противоположно, т.е. уменьшающим центральное активирующее действие (например, кордиамин). Активация дыхательного центра ведёт к учащению и углублению дыхания.

Активация сосудосуживающего центра ведёт к повышению давления и улучшению общего кровоснабжения тканей. Особенно это заметно при изначально сниженном давлении. На сердце большинство аналептиков, кроме камфоры и кофеина, не влияют.

К сожалению, терапевтическая широта большинства этих препаратов невелика, и легко выйти за её пределы в зону судорожной активности. Из-за этого многие из прежних препаратов теперь не применяются на практике, например, стрихнин. Для специфического аналептического «пробуждающего действия» (выведения из наркоза при передозировках общих анестетиков) требуются дозы, приводящие к судорогам. Эти препараты можно использовать только для ускорения «выхода» из наркоза, когда аналептик вводят уже после общей анестезии для ускорения восстановления рефлексов.

По выраженности аналептического действия препараты этой группы Д.А. Харкевич (2005) располагает так: бемеGRID>кордиамин>камфора.

3.3.5. Противоэпилептические (противосудорожные) средства

Основным свойством этих препаратов является способность подавлять судорожную активность, в частности уменьшать судорожную готовность, снижать частоту и выраженность приступов. Обычно эти препараты обладают также седативными, снотворными свойствами, угнетают ЦНС, снижают концентрацию внимания, уменьшают двигательную активность. Это недостатки таких средств: принимающий эти препараты вынужден ограничивать свою деятельность, итак ограниченную заболеванием.

Эпилепсия, по-видимому, сборное название заболеваний, характеризующихся судорожными состояниями. Эти заболевания включают в себя несколько форм. Против каждой из них применяют свои средства. Часто несколько форм лечатся одним и тем же препаратом. Формы эпилепсии и применяемые для них лекарственные средства представлены в Табл. 3.2.

Противоэпилептические лекарства должны хорошо всасываться из желудочно-кишечного тракта. К ним не должны развиваться привыкание и зависимость, так как эти средства принимают по много лет, а некоторые больные принимают их почти всю жизнь. Большим достоинством препарата является возможность его применения при разных формах заболевания, низкая токсичность, а наличие седативной и снотворной активности, обычных для этого класса, нежелательны. Сон, развивающийся под действием препаратов, не аналогичен физиологическому сну (подробнее об этом см. выше в 3.3.5.).

Полагают, что эпилепсия обусловлена нарушением равновесия тормозных и возбуждающих аминокислот, — глутамат начинает преобладать над ГАМК. Естественно следует желание повысить активность ГАМК-ергической и затормозить активность глутаматергической системы. Считают, что противосудорожное лекарственное средство подавляет повышенную возбудимость нейронов судорожного очага и/или тормозит распространение патологической судорожной активности из этого очага. Показано, что одни препараты блокируют Na^+ -каналы нейронной мембраны, следовательно, уменьшают и возбудимость этой мембраны, другие лекарства активируют ГАМК-бензодиазепиновый комплекс, третьи блокируют некоторые типы Ca^{2+} -каналов, четвертые подавляют возбудимость глутаматных рецепторов.

Таблица 3.2

Формы эпилепсии и применяемые для их лечения лекарственные средства (по Д.А. Харкевич, «Фармакология», 2005)

Типы судорог при эпилепсии	Препараты
Парциальные судороги Психомоторные припадки	Карбамазепин Дифенин Натрия вальпроат Фенобарбитал Гексамидин Клоназепам Хлоракон
Генерализованные судороги Большие судорожные припадки (тонико-клонические судороги; grand mal)	Карбамазепин Дифенин Натрия вальпроат Фенобарбитал Ламотриджин

Типы судорог при эпилепсии	Препараты
Эпилептический статус	Гексамидин Диазепам Лоразепам Клоназепам Фенобарбитал-натрий Дифенин-натрий
Малые припадки (petit mal)	Средства для наркоза Этосуксимид Клоназепам Натрия вальпроат Ламотриджин
Миоклонус эпилепсия	Триметин Натрия вальпроат Клоназепам

При использовании лекарств этого класса для того, чтобы подобрать нужную дозу, её постепенно изо дня в день увеличивают до тех пор, пока не прекратятся эпилептические приступы. Длительное применение некоторых средств этого класса может привести к привыканию и снижению эффективности используемой дозы, а также к зависимости (подробнее см. 2.4.4. и 4.2.6.). При резком прекращении воздействия лекарства возникает синдром отмены, когда может развиваться депрессивное состояние, припадок и даже статус. Поэтому прекращение приёма препарата производится тоже постепенно.

Противоэпилептическими свойствами обладают также препараты, относящиеся к другим фармакологическим группам, например, ингибитор карбоангидразы диакарб, который используется в различных случаях при необходимости усиления диуреза (мочеиспускания) для уменьшения количества жидкости в организме.

Фенобарбитал (Люминал, Adonal, Sedonal и др.) — одно из первых противосудорожных средств. Обладает выраженным снотворным действием.

Вальпроат натрия (Депакин) выпускается в различных формах и дозах. Основное действие противоэпилептическое. Один из наиболее распространённых современных препаратов этого класса. Механизм связан с торможением активности фермента ГАМК-трансферазы, метаболизирующей медиатор ГАМК, со стимуляцией синтеза этого медиатора и повышением его концентрации, что приводит к снижению возбудимости и понижению судорожной готовности моторных зон мозга. Препарат легко проходит ГЭБ. Разрушается в печени.

Помимо противосудорожного обладает анксиолитической активностью, улучшает психоэмоциональное состояние. Проявляет антиаритмическую активность.

Применяется при всех формах эпилепсии, связанных с ней расстройствах поведения, при судорожном синдроме, связанном с органическими заболеваниями ЦНС, у детей при фебрильных судорогах и нервных тиках. Особенно средство эффективно при малых припадках — абсансах и височных псевдоабсансах, при больших психомоторных припадках средство менее эффективно.

Побочным действием со стороны нервной системы и органов чувств могут быть нарушения сознания, ступор, депрессия агрессивность, галлюцинации, гиперактивное состояние, расстройства поведения, психозы, головная боль, головокружение, тремор, атаксия, нистагм, «мушки» перед глазами; возможны изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, а также слабость, усталость, увеличение массы тела.

Препарат противопоказан при гиперчувствительности, нарушениях функций печени и/или поджелудочной железы, при беременности и грудном вскармливании.

Лоразепам (Тавор, Ативан, Kalmalin, Lorffen, Трапах и др.) и клоназепам (Антелепсин, Clonopin, Rivatril и др.) химически относятся к бензодиазепинам. Помимо противосудорожного действия обладают анксиолитической активностью. Механизм действия связан с тем, что препараты, как и другие бензодиазепины, повышают аффинитет ГАМК к рецепторам ГАМК-рецепторного комплекса. Ионные каналы для Cl^- открываются чаще и торможение усиливается.

Дифенин (Дифенилгидантоин, фенитоин, дилантин, Flepsin, Phenytoinum, Sodanton, Нудснтал и др.) предупреждает судороги, блокируя Na^+ - и Ca^{2+} -каналы и тормозя выброс активирующих медиаторов (глутамата и аспартата), что ослабляет генерацию высокочастотных разрядов в нейронах. Противосудорожная активность без выраженного седативного и снотворного эффекта проявляется при генерализованных и парциальных припадках. В отличие от большинства противосудорожных средств, этот препарат активизирует ЦНС, поэтому после его приёма может быть возбуждение, а также головокружение, атаксия, тремор, произвольные движения глаз (нистагм). Препарат, как и фенобарбитал, угнетает ферменты печени.

Применяется главным образом для лечения больших судорожных припадков, а также при желудочковых аритмиях и невралгии тройничного нерва.

Помимо возбуждения как побочное действие может наблюдаться лихорадка, тошнота, рвота, изменения соединительной ткани

(приводящие, в частности, к огрублению черт лица), аллергические реакции.

Карбамазепин (Стазепин, Тегретол, Финлепсин, Зептол) проявляет помимо противосудорожной также антипсихотическую, антидепрессивную, болеутоляющую активность. Механизм действия, по-видимому, обусловлен блокадой Na^+ -каналов мембран гиперреактивных нейронов, снижением влияния таких возбуждающих нейромедиаторов, как глутамат и аспартат, и усилением тормозных ГАМК-ергических процессов.

Препарат снижает такие психические изменения при эпилепсии, как тревожность, депрессия, раздражительность, агрессия. У больных после приёма препарата улучшается настроение, повышается общительность, деятельность. Это облегчает социальную и профессиональную реабилитацию таких больных. Кроме того, карбамазепин применяется также при маниакально-депрессивных расстройствах.

Побочные эффекты (особенно в начале лечения) — различные нервно-психические расстройства в виде головокружений, возбуждений, галлюцинаций, депрессий, агрессивного поведения, шума в ушах, изменения вкусовых ощущений, нарушений речи и др.

Ламотриджин (Ламиктал и др.) является одним из новых противоэпилептических средств. Противосудорожное действие объясняют блоком каналов Na^+ на мембране и угнетением высвобождения возбуждающего медиатора глутамата.

Применяется при различных формах эпилепсии.

Как побочные эффекты препарат может вызывать головокружение, головную боль, сонливость, нарушения сна, ощущение усталости, спутанность сознания, агрессивность, тошноту, нарушения функций печени, в которой часть введённого средства метаболизируется.

Препарат противопоказан при гиперчувствительности, функциональной недостаточности печени, во время беременности и грудного вскармливания.

Топамакс (Топирамат) — одно из новых противоэпилептических средств. Противоэпилептическая активность, по-видимому, связана (1) с избирательным блоком каналов Na^+ в нейронах эпилептогенного очага, что уменьшает частоту возникновения в них потенциалов действия, (2) с потенциацией активности ГАМК в отношении ГАМК_A-рецепторов, (3) с модуляцией активности самих ГАМК_A-рецепторов и (4) со снижением чувствительности АМПК-глутаматных рецепторов.

Препарат применяют при парциальных или генерализованных тонико-клонических припадках.

Как побочный эффект оказывает небольшое общее седативное действие, сонливость, головокружение и т. п. вплоть до спутанности сознания и нарушения мышления. Реже могут быть возбуждённость, изменение вкусовых ощущений, амнезия, депрессия, эмоциональная лабильность и др.

Противопоказан при повышенной чувствительности, не рекомендуется при дисфункции почек, на фоне средств, угнетающих ЦНС. Препарат следует принимать с осторожностью во время беременности и грудного вскармливания (продолжать лечение препаратом только при явных положительных эффектах для матери, превышающих потенциальный риск для плода и грудного ребёнка).

Этосуксимид (Суксилеп, Асамид, Ронтон, Пикнолепсин и др.) является препаратом выбора для профилактики малых эпилептических припадков. Полагают, что противосудорожный эффект обусловлен угнетением синаптической передачи в моторных зонах коры головного мозга и повышением за счёт этого порогов эпилептических припадков.

Применяют при разных видах малых эпилептических припадков.

Побочные эффекты на нервную систему и органы чувств обычны для лекарств этого класса, но препарат может воздействовать также на функции желудочно-кишечного тракта, системы сердечно-сосудистой системы и крови.

Препарат противопоказан при повышенной чувствительности к нему, при нарушениях функций печени и/или почек, заболеваниях крови. Этосуксимид не следует принимать во время беременности и грудного вскармливания.

Средства для наркоза (см. 3.3.3.) также включены в этот класс нейротропных средств, хотя выделены также и в самостоятельный класс. Препараты этой группы как противоэпилептические применяют для подавления судорожного статуса, например. Для профилактики судорог эти средства не используются.

3.3.6. Транквилизаторы (анксиолитики) и седативные (успокаивающие) средства

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

этих лекарств продаются свободно, для их приобретения не требуется рецепта врача, несмотря на то, что многие из транквилизаторов вызывают слабую зависимость. В некоторых странах на Западе учителя назначают препараты этого класса наиболее активным и непоседливым ученикам, чтобы они не мешали на уроках. В ряде стран транквилизаторы принимают до 20% населения, в США в 60% случаев это происходит без назначения врача.

Название этого фармакологического класса происходит от латинского *tranquillare* — успокаивать. Термин пришёл в психиатрию от названия жёсткого кресла: к такому «транквилизатору» в XIX веке для утихомиривания привязывали «буйных сумасшедших» (см. «Борьбу с безумием» П. де Крюи). Когда к середине XX в. появились первые психотропные лекарства, позволяющие подавить у больного аномальное поведение и внешне успокоить его, такие препараты также получили название транквилизаторов. В дальнейшем выяснилось, что у лекарств, применяемых с успокаивающими целями, спектр активностей очень индивидуален и разнообразен: одни подавляли всякую активность, другие устраняли продуктивную симптоматику (бред, галлюцинации, ступорозные состояния и т.п.) при психозах, третьи в основном снижали эмоциональное напряжение. В связи с этим исходная группа транквилизаторов разбилась на 2 самостоятельных класса, — большие транквилизаторы, которые теперь называются нейролептиками (см. 3.3.8.) и подавляют продуктивную симптоматику при психозах, и малые транквилизаторы, которые теперь называют просто «транквилизаторами» и используют для борьбы с тревожностями и фобиями невротического происхождения.

Поскольку основная направленность действия препаратов этого класса — снижение тревожности, их называют также *анксиолитиками* (от лат. *anxius* — тревожный, боящийся, и греч. *lysis* — растворение), т. е. противотревожными препаратами. Сейчас этот термин даже более распространён, чем официальный «транквилизаторы». Возможно, это связано с «неприличными» ассоциациями между креслом-транквилизатором, подавляющим права и свободу буйного больного, и транквилизатором-лекарством, призванным успокоить этого больного, а, возможно, более точным наименованием, так как применение лекарства призвано не столько успокоить, сколько снять тревогу и страх.

У транквилизаторов есть и другие, менее распространённые синонимы, — атарактические вещества или атарактики (от греч. *ataxia* — невозбудимость, душевное спокойствие), антифобические, психоседативные, антиневротические, психостабилизирующие средства и психорелаксанты.

Анксиолитики обладают:

- 1) успокаивающим, снимающим тревогу эффектом;
- 2) антифобическим действием, когда подавляются страх, фобии, приступы панических атак;
- 3) седативным или стимулирующим действием (знак эффекта зависит от конкретного транквилизатора и от индивидуальных особенностей принимающего лекарство);
- 4) снотворным эффектом;
- 5) миорелаксирующим (расслабляющим мускулатуру вплоть до изменения походки, недержания мочи и кала) действием;
- 6) противосудорожным эффектом.

По отношению к транквилизаторам первые два эффекта могут считаться основными, а остальные — побочными, хотя, как уже говорилось (см. 3.3.5.), часто препараты, относящиеся к одному классу (например, к противоэпилептическим средствам), используется по другому, «неофициальному» назначению. Анксиолитическим действием обладают также некоторые нейролептические средства и трициклические антидепрессанты (см. 3.3.10.), однако у них этот эффект, в отличие от анксиолитиков, менее избирателен. При их действии подавляется общая психическая активность, появляется заторможенность, вялость, снижается инициатива и интерес. Зато нейролептики подавляют так называемую продуктивную симптоматику.

В медицине транквилизаторы применяются для лечения самых различных невротических и неврозоподобных расстройств. Поскольку препараты этого класса прежде всего снижают тревожность, при лечении различных невротических расстройств в первую очередь у всех пациентов утрачивается тревожная составляющая. Кроме того, снижается эмоциональная возбудимость и аффективная насыщенность переживаний, повышается порог психической и психовегетативной реактивности, некоторые патогенные раздражители перестают быть стрессовыми, а вероятность адекватной реакции в сложной ситуации повышается.

Эти препараты снижают агрессивность как в клинических условиях, так и в эксперименте. Они облегчают приручение диких зверей. При экспериментальной оценке анксиолитической активности вещества оценивается способность соединения подавлять чувство страха. Для этого животных специально помещают в такие ситуации, где в нормальных условиях должно возникать нервно-психическое напряжение, стресс, тревога и страх, в ситуации, которые обычно избегаются зверями.

Например, грызунов, мышей или крыс, помещают в «открытое поле», т. е. на хорошо освещённую открытую площадку, в норме из-

бегаемую ими. На фоне действия анксиолитика число выходов на эту открытую площадку, общее время пребывания на ней и характер поведения в открытом поле изменяется. У грызунов вследствие норкового инстинкта преобладает стремление к ограниченному затемнённому пространству. Под действием транквилизатора этот инстинкт подавляется и число выходов на открытую освещённую площадку за 3 мин. регистрации, как и время пребывания на ней (при возможности ухода с площадки) увеличивается. Если избегание «открытого поля» невозможно, грызун, помещённый на периферии этой площадки, либо активизируется, стараясь убежать с площадки (линия мышей С57Bl/6), либо реагирует застытием (линия мышей Balb/C, для которых в такой экстремальной ситуации характерна реакция freezing, т.е. «замерзания»). Анксиолитик вызывает у мышей с активным и пассивным типами эмоционально-стрессовых реакций противоположные эффекты: у С57Bl/6 снижение страха уменьшает стремление убежать с «открытого поля» и, как следствие, ослабление обычно усиливающейся на площадке двигательной активности, что выглядит как седативный эффект; у Balb/C в конечном счёте то же снижение страха наоборот устраняет обычно наблюдающееся замирание и усиливает двигательную активность. При этом в норме у мышей с активным типом эмоционально-стрессовой реакции в «открытом поле» возрастает активность на периферии площадки, а под действием транквилизатора сниженная активность перемещается к центру. У мышей с пассивным типом реакции активность на фоне анксиолитика также централизуется. Об общей двигательной активности, на которую также может подействовать вещество, судят по суммарной активности в центре и на периферии «открытого поля» (по числу пересечённых квадратов, на которые разбит пол площадки) и по числу вертикальных стоек за время наблюдения. О эмоциональности, в частности о выраженности чувства страха, можно судить по числу мочеиспусканий и болюсов дефекаций.

Методика «приподнятого крестообразного лабиринта» основана на том же страхе грызунов перед открытым пространством и на естественном страхе высоты. В экспериментальной установке 2 противоположных площадки в виде прямоугольных дощечек (рукавов) закрыты с 3 сторон стенками и открыты только к центру, а 2 противоположных рукава боковых стенок не имеют и открыты со всех сторон. Такая крестообразная площадка приподнята над полом (на 25—30 см для мышей и на 0,8—1 м для крыс). Животное помещают в открытый центр площадки и в течение 3—5 мин. регистрируют время пребывания в открытых, закрытых рукавах, в центре, число

заходов в те или иные рукава и латентный период первого захода в открытый рукав. Анксиолитик, снижая чувство страха, увеличивает время пребывания в открытых рукавах, латентный период первого захода в один из них и общее число заходов в эти рукава. Общее число заходов в открытые и закрытые рукава и число вертикальных стоек характеризует двигательную активность, на которую транквилизатор тоже может влиять. Как и в «открытом поле», об эмоциональности, в первую очередь о страхе, можно судить по числу мочеиспусканий и болюсов дефекаций.

В «конфликтной ситуации» принудительно сталкивают противоположные эмоции при осуществлении одного поведения для удовлетворения какой-либо мотивации, т. е. создаётся конфликт между положительными эмоциями, обычно возникающими при удовлетворении мотивации, и отрицательными эмоциями, страхом, создающимися наказанием поведения, ведущего к такому удовлетворению. Чаще всего применяется методика Вогеля. У крыс вырабатывается навык питья из специальной трубки или поилки, а затем после 2-дневной питьевой депривации в момент взятия воды через трубку подаётся слабый (1 мА) ток. Напиться животное может только преодолев страх перед электроболевым раздражением. Обычно крыса после такого болевого удара ещё долго не подходит к поилке. Транквилизаторы позволяют преодолеть чувство страха и увеличивают число наказуемых взятий воды.

Агрессивность оценивают, искусственно повышая её путём слабого болевого раздражения через пол при встрече пары грызунов. Обычно мыши или крысы в такой ситуации встают на задние лапы, принимают оборонительную позу и сцепляются. Регистрируется порог схватки (сила тока, при котором наблюдается первая схватка) и число схваток. Анксиолитики, снижая агрессивность, повышают порог и уменьшают число схваток. Эти соединения увеличивают число зоосоциальных контактов, — облизываний друг друга, обнюхиваний, покусываний, — у 2 однополых грызунов, ссаженных в одной камере, незнакомой для обоих животных, тогда как у контрольных зверей в такой ситуации этот показатель резко подавлен.

Анксиолитики, уменьшая страх, затрудняют выработку оборонительных условных рефлексов, основанных на страхе наказания, где животное не должно чего-то делать, чтобы не получить болевого раздражения, или должно что-то сделать, чтобы избежать наказания. И напротив, вещества этого класса облегчают выполнение условных рефлексов в стрессовых ситуациях, когда реализации навыка мешает какой-то стрессор, например, внезапно включившийся яркий свет или неожиданный громкий звук. Точно так же транквилизаторы об-

легчают переделки многих навыков, уменьшая число межсигнальных реакций и ускоряя достижение критерия обученности.

Антистрессовые возможности соединения изучаются на множестве моделей психогенного стресса, например, длительная изоляция (изоляционный стресс), слабое, но неизбежное электроболевое раздражение (обычно через пол), принудительная длительная гиподинамия (иммобилизация), длительное помещение на маленькие площадки в бассейне с водой (стресс по Жуве), методика сбоя, когда нарушаются причинно-следственные отношения сигнала, действия и подкрепления, если условнорефлекторная реакция животного после включения условного сигнала не ведёт к подкреплению или избеганию наказания (эта методика сходна с «конфликтной ситуацией»), методика отъёма 16–20-дневных крысят от кормящей самки или действие на них холода (анксиолитики устраняют у крысят характерную для этой ситуации вокализацию).

Как видно из этого краткого перечисления методик экспериментальной оценки анксиолитического действия вещества, препараты этого класса позволяют применять их не только в медицине, но и в специальных ситуациях, — спасателями, военными, операторами, водителями, при различных чрезвычайных ситуациях. Их использованию в этом направлении препятствует часто наблюдаемое у многих из них седативное действие. Поэтому среди транквилизаторов даже выделяют «дневные» анксиолитики, т.е. лекарственные средства с менее выраженным седативным, с меньшим снотворным эффектом, например, мезапам (нобриум, рудотель, Anxitol и др.; его противотревожный эффект сочетается с небольшим психостимулирующим действием).

Помимо выраженности побочного седативного эффекта в основу классификации транквилизаторов положен также механизм и длительность действия препарата.

Под действием большинства анксиолитиков уменьшается возбудимость подкорковых структур мозга, связанных с регуляцией эмоций, изменяется взаимодействие этих структур с корой. В результате снижается общая эмоциональность, в частности тревожность.

Наиболее распространены производные эндогенных бензодиазепинов (см. 1.3.6.). Обычно название препарата этой группы заканчивается на «...азепам», возможны и другие окончания, но «азепам» свидетельствует о принадлежности к бензодиазепинам. Эти препараты химически сходны с эндогенными бензодиазепинами и действуют на бензодиазепиновый участок ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса (являются его агонистами). В результате ГАМК_A-рецепторы конформационно изменяются, повы-

шается их аффинитет к ГАМК (увеличивается проницаемость к анионам Cl^-) и тормозная активность этого медиатора активизируется. Это проявляется в конце концов в седативном, гипнотическом, противосудорожном и миорелаксантном эффектах. Реализуются эти эффекты (см. Рис. 3.3.) путём ГАМК-ергического торможения норадренергической активности (что заканчивается гипнотическим и седативным действием), серотонинергической активности нейронов, локализованных в среднем мозге и проецирующих свои аксоны в области, ответственные за тревогу, и, возможно, эмоциогенной дофаминергической активности (что приводит к анксиолитическому и антифобическому эффекту) и холинергической активности корковых и вставочных спинальных нервных клеток (что приводит соответственно к когнитивным нарушениям и миорелаксирующему действию).

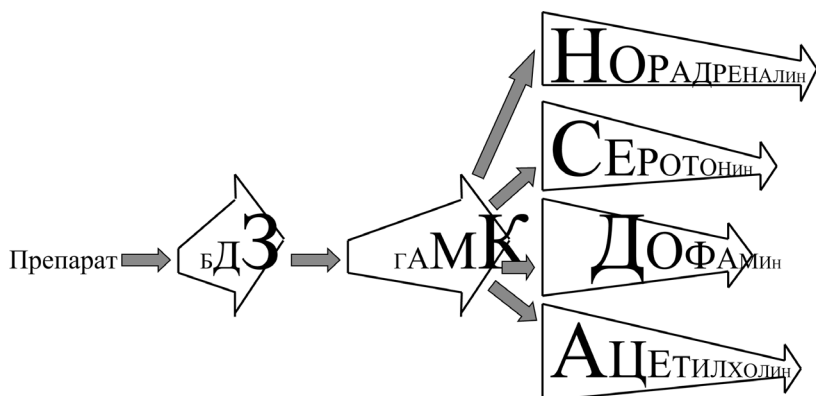


Рис. 3.3. Схема возможных механизмов действия анксиолитиков. БД — бензодиазепиновый участок ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса; рецепторы соответственно НА — норадреналиновые, 5-НТ — серотониновые, ДА — дофаминовые и АЦХ — ацетилхолиновые. > и < — активация и торможение соответствующих рецепторов и медиаторных систем

По своим кинетическим показателям и длительности эффекта бензодиазепины делятся на препараты короткого, средней продолжительности и длительного действия. Среди короткодействующих бензодиазепинов обычно приводят в пример мидазолам (дормикум, $t_{1/2} < 6$ ч), но у него преобладает гипногенное действие, тогда как анксиолитическое выражено слабо, и поэтому его относят к снотворным средствам.

Среди бензодиазепиновых транквилизаторов средней продолжительности ($t_{1/2}$ до 24 ч) можно назвать алпразолам (алзолам,

фронтин, ксанакс, кассадан), оксазепам (тазепам, нозепам), лоразепам (ативан, мерлит).

У всех приведённых препаратов ярко выражены анксиолитический и антифобический эффекты, но они сопровождаются гипногенным действием, особенно у лоразепама. У алпразолама может быть и стимулирующий эффект.

Анксиолитики длительного действия ($t_{1/2}$ до 2 суток) — это уже описанные в разделе 3.3.5. феназепам, диазепам (реланиум, сибазон, седуксен, валиум), а также хлордиазепоксид (элениум, либриум).

Хлордиазепоксид — один из первых лекарственных бензодиазепинов (1960 г.). У него в равной мере выражены большинство тормозных эффектов (анксиолитический, гипногенный, противосудорожный и т.д.), но преобладает миорелаксирующее и отсутствует стимулирующее действие.

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

Возможны также индивидуальная непереносимость, кожные поражения, в том числе аллергического характера, головная боль, тошнота, нарушения менструального цикла, потенции и полового влечения. Возможно также изменение аппетита, ведущее в конечном счёте к похудению, реже — к увеличению массы тела. На сердечно-сосудистую систему эти лекарства как правило не влияют и хотя при передозировках несколько замедляют и ослабляют работу сердца и немного снижают давление, полностью их не подавляют. Отмечены единичные случаи остановки дыхания. Замедляя перистальтику кишечника, бензодиазепины могут вызвать запоры. Изредка возможны изменения функций других органов и систем, например, печени, крови.

Поскольку препараты этого класса действуют на эмоциональный фон, устраняя неприятные эмоции, они, как уже говорилось, могут вызывать зависимость. Так как лекарства-бензодиазепины имитируют действие эндогенных бензодиазепинов, функционирование и метаболизм последних изменяется, их место заменяет препарат, а при отмене возникает нехватка этих функций. Поэтому зависимость, по крайней мере при использовании бензодиазепиновых средств, как психическая, так и физическая. Эта зависимость менее выражена, чем при использовании опиоидов и даже барбитуратов, но, тем не менее, через 2—10 дней после отмены налицо абстиненция в виде бледности,

расширения зрачков с вялой реакцией на свет, неприятных ощущений в животе, повышения мышечного тонуса и артериального давления, в крайних случаях возможны судорожные припадки. Всё это сопровождается агрессивностью, злобностью, депрессией. При двойном слепом методе исследования наркоманы предпочитали транквилизатор в 10–25 раз чаще здоровых испытуемых и неврологических больных, которые не отличали транквилизатор от плацебо. Развитие лекарственной зависимости возможно даже внутриутробно, так как бензодиазепины хорошо проникают через плаценту. После рождения у младенца может наблюдаться синдром отмены. Точно так же препарат может попасть в организм ребёнка с грудным молоком. Способность вызывать лекарственную зависимость различна у разных бензодиазепинов, она возрастает «клоназепам<оксазепам<темазепам<хлордиазепоксид<нитразепам<диазепам».

Кроме того при длительном приёме этих препаратов может развиваться привыкание и их эффект постепенно падает. Чтобы избежать лекарственной зависимости и толерантности следует принимать препараты с перерывами и не дольше 3–4 недель.

В регуляции мотиваций и эмоций, помимо общего тормозящего действия ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса, участвуют дофаминергическая (см. 1.3.3.) и серотонинергическая медиаторные системы (см. 1.3.4.). Эти нейротрансмиттеры – участники «систем внутреннего подкрепления и наказания». Поэтому имеет смысл воздействовать на них с анксиолитическими целями. Среди транквилизаторов есть группа препаратов, действующих на серотонинергические рецепторы.

Серотонинергические нейроны, участвующие в регуляции эмоций, локализованы преимущественно в среднем мозге и проецируются в области, ответственные за тревогу. Устранение активности этих клеток, например, путём разрушения ядер шва среднего мозга приводит к анксиолитическому эффекту, а стимуляция – к тревоге.

Одним из транквилизаторов, действующих на эту медиаторную систему, является бупирон.

Это относительно новый препарат, анксиолитик третьего поколения. У него множество молекулярных свойств.

Он частичный агонист 5-НТ_{1А}-рецепторов (главным образом гиппокампа), постсинаптический антагонист этого подтипа рецепторов, он подавляет синтез и выброс этого медиатора, тормозит активность серотонинергических нейронов (например, в дорсальном ядре шва), он блокатор пре- и постсинаптических дофаминовых D₂-рецепторов, ускоряет возбуждение дофаминовых нейронов среднего мозга.

Одно из главных достоинств буспирона — отсутствие седативного действия, привыкания и зависимости, но главный (анксиолитический) эффект развивается только через 2 недели использования препарата. Половина вещества выводится и разрушается через 4–8 ч после приёма.

Среди транквилизаторов есть лекарственные средства, действующие на холинергическую систему. Например, амизил (бенактизин, цевалол, луцидил, нерватил, парасан и др.) — один из первых препаратов этого класса.

Его эффект слабее, чем у бензодиазепинов. Он м-холинолитик, обратимый блокатор центральных и в меньшей степени периферических холинорецепторов.

Помимо транквилизирующего действия, проявляет много других эффектов, — спазмолитический, противопаркинсонический, местноанестезирующий, противосудорожный и др. На фоне его действия на ЭЭГ регистрируется синхронизация активности (высокоамплитудные медленные колебания). Согласно одной из гипотез, механизм его действия объясняется обратимой блокадой м-холинорецепторов ретикулярной формации, т.е. амизил — центральный холинолитик.

В связи с центральным холинолитическим действием препарат обладает множеством побочных эффектов (седативное и гипногенное действие, атропиноподобный эффект в виде сухости во рту, тахикардии и др.), поэтому амизил как транквилизатор сейчас почти не используется.

Антагонистом центральных м-холинорецепторов является и гидроксизин, также транквилизатор первого поколения.

Достоинством препарата является отсутствие привыкания и зависимости при его длительном использовании.

Он антагонист также H_1 -гистаминовых рецепторов. Помимо анксиолитического действия, менее выраженного, чем у бензодиазепинов, это средство проявляет общий седативный эффект. Предполагают, что эти свойства объясняются угнетением различных подкорковых структур мозга. Анксиолитическое действие начинает проявляться в течение первой недели лечения.

По-видимому, путём угнетения различных отделов мозга противотревожный эффект, помимо амизила и гидроксизина, оказывает мепротан (мепробамат, пропандиол, Andaxin, Harmonin и др.). Этот препарат, который считается первым транквилизатором, слабее бензодиазепинов и сейчас применяется мало.

Полагают, что эффект этого средства связан с торможением активности таламуса, гипоталамуса, лимбической системы, межней-

ронных связей в боковых рогах спинного мозга (миорелаксирующее действие). Длительное применение ведёт к развитию привыкания, психической и физической зависимости.

С успокаивающими целями применяют не только специальные анксиолитические препараты, но и общеуспокаивающие вещества, относящиеся к группе *седативных средств*. Эти препараты — первые лекарства, которые стали использоваться с психотропными целями. Они оказывают небольшое противоневротическое действие и усиливают действие других лекарств седативного характера, — анестетиков, анальгетиков, снотворных. Эти препараты лучше переносятся, у них меньше побочных эффектов, поэтому их применяют до «серьёзных» лекарств, т.е. в начале лечения, и назначают транквилизаторы, противосудорожные, снотворные и т. п. только если седативные средства не помогают, — не снижают повышенную нервную возбудимость, раздражительность, нарушения сна, невротоподобные состояния.

Например, *препараты брома*, такие как натрия бромид, калия бромид, камфора бромистая. Их применяли ещё в XIX в. с противоневротическими целями. И.П. Павлов вводил соли брома в качестве агента, вызывающего торможение активности ЦНС, для изучения механизмов ВНД, типов и функционального состояния нервной системы. Его школой было показано, что для седативного эффекта при слабом типе нервной системе требуется меньшая доза бромида. Бромиды усиливают и концентрируют процессы торможения в мозге, восстанавливают равновесие между возбуждением и торможением. Поскольку бром выделяется очень медленно, — 50% через 12 дней, — вещество может накапливаться, эффект кумулироваться. Возникает опасность отравления и развития заболевания, так называемого «*броминизма*», характеризующегося общей заторможенностью, нарушением памяти, кожными поражениями, воспалениями слизистых, что проявляется насморком, бронхитом, поносом и т. п. В связи с этим и из-за того, что противоэпилептический эффект бромидов значительно уступает препаратам соответствующего класса, с противосудорожными целями препараты брома теперь не применяют.

Другим хорошо известным седативным средством являются *препараты валерианы* в различной лекарственной форме (настойка, экстракт).

Этот препарат делают из корней и корневищ валерианы лекарственной, в которых содержатся биологически активные вещества — эфирные масла, алкалоиды и др. Они оказывают некоторое успокаивающее и спазмолитическое действие, усиливают эффект снотворных.

Хорошо известны *препараты пустырника*, например, настойка цветущих верхушек этой травы, в которых содержатся эфирные

масла, алкалоиды, флавоноловые гликозиды и др. Они оказывают такое же действие, как «валерианка».

Комбинация препаратов валерианы и пустырника входит в состав валидола, валокордина и др.

Показана важная роль магния в регуляции функций возбудимых тканей, — нервной и мышечной. Недостаток этого элемента ведёт к повышению возбудимости, облегчению проведения нервного импульса по аксону, нарушению нервно-мышечной передачи. Следствием этого становится повышенная нервная возбудимость, чрезмерная раздражительность, нарушение сна. Ранее для устранения дефицита магния применяли магния сульфат, однако, он плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Поэтому его использование ограничено парентеральными способами введения. При этом помимо седативного действия, препарат оказывает также гипотензивный (снижение артериального давления) и антиаритмический эффекты. Сейчас применяют безопасные средства для перорального введения: например, магний входит в состав Магне В₆.

3.3.7. Противопаркинсонические средства

В разделе 1.3.3. уже говорилось о *болезни Паркинсона (паркинсонизме)*, когда нарушается регуляция движений: больному трудно изменять начатое движение, начинать новое, что ведёт к скованности движений (ригидности). Больному трудно поддерживать позу, оставаясь в неподвижности, из-за чего возникает характерный тремор (дрожание конечностей, особенно пальцев рук). При развитии заболевания возможно появление хореи Хантингтона (от греч. choros — танец) — последовательных движений, осуществляемых всем туловищем, что выглядит как набор скоординированных и целенаправленных, хотя и странных для данной ситуации, движений (из-за этого раньше такую хорею называли «пляской святого Вита»). Из психических расстройств, сопровождающих эту болезнь, возможны когнитивные нарушения, например, слабоумие. Обычно паркинсонизм развивается с возрастом, почему и относится к «болезням старости».

В норме базальные ганглии получают сигналы из вышележащих отделов мозга, несущих информацию о планируемом движении, и корректируют эту программу, воздействуя на спинальные двигательные пути. Чёрная субстанция получает сигнал из ассоциативной, в первую очередь префронтальной, коры. Такую же информацию получает неостриатум, например, хвостатое ядро, относящийся

к экстрапирамидной системе. Воздействия из чёрной субстанции носят тормозный характер: эти воздействия через базальные ядра влияют на неостриатум, подавляя часть активирующих команд, идущих в спинной мозг. Эту корректирующую функцию в чёрной субстанции выполняют её дофаминергические нейроны. Нервные клетки неостриатума, на которые воздействуют базальные ядра и, в конечном счёте, нигральные дофаминовые нейроны, — холинергические. Аксоны этих холинергических нейронов образуют спинальные пути непосредственно к мотонейронам спинного мозга. Сейчас известно, что помимо тормозных влияний чёрной субстанции, базальные ядра подвергаются также активирующим глутаматергическим воздействиям (через NMDA-рецепторы). Оптимальность движения, его точность определяются балансом между этими дофаминергическими и глутаматергическими влияниями.

При паркинсонизме нарушается функция нейронов чёрной субстанции. Как сейчас известно, в них экспрессируется «ген смерти», начинается апоптоз этих нервных клеток и они гибнут. Естественно, уменьшается общее тормозящее действие чёрной субстанции на постсинаптические D₁-рецепторы в базальных ядрах, баланс между дофаминергическими и глутаматергическими влияниями нарушается в пользу последних, активирующее действие глутамата на базальные ядра, этих ядер на неостриатум, а стриатума на спинной мозг усиливается, что ведёт к рассогласованию движения, нарушению его тонкой коррекции.

Сначала было обнаружено, что уровень дофамина в экстрапирамидных структурах, в частности в чёрной субстанции, снижается, а при других экстрапирамидных расстройствах может не изменяться или даже увеличиваться.

При одностороннем паркинсонизме (выраженном преимущественно на одной стороне тела) снижение концентрации дофамина в мозге происходило в контралатеральном нарушении полушарии, иннервирующем пострадавшую сторону тела.

Затем в экспериментах наблюдали моторные нарушения, сходные с болезнью Паркинсона, при разрушении дофаминергических структур и соответствующего нигростриарного пути, или при искусственном истощении дофамина именно в чёрной субстанции (например, резерпин активирует выброс дофамина из синаптических окончаний, вследствие этого запасы медиатора в синапсах уменьшаются, это наблюдается даже на фотографиях электронного микроскопа, где практически исчезают везикулы с дофамином в синапсах).

Электрораздражение чёрной субстанции, как и микроионофоретическое подведение дофамина к базальным ядрам, на которых

заканчиваются аксоны нейронов чёрного вещества, ведёт к торможению нервных клеток базальных ядер.

Временные изменения, сходные с паркинсонизмом, получают и при блокаде дофаминовых постсинаптических рецепторов в структурах, иннервируемых нейронами чёрной субстанции.

Следовательно, главная причина паркинсонизма по современным представлениям — это недостаток дофаминергических влияний, что приводит к избытку глутаматергических воздействий на базальные ядра и, как следствие, к избытку холинергического действия неостриатума на спинной мозг. Лечить это можно:

- 1) усиливая дофаминергические влияния на базальные ядра;
- 2) подавляя глутаматергические влияния на базальные ядра;
- 3) подавляя холинергическое действие неостриатума на спинной мозг.

В первом случае можно было бы применить заместительную терапию, используя сам медиатор, но дофамин не проходит через ГЭБ. Поэтому одним из наиболее распространённых и старых противопаркинсонических препаратов стал L-ДОФА (леводопа) — L-диоксифенилаланин. Сам по себе он на двигательные функции в той мере, как дофамин, не влияет, но это предшественник медиатора, проходящий через ГЭБ.

Поскольку такое лекарство требуется прежде всего пожилым людям, необходима лекарственная форма, удобная для применения в бытовых условиях, прежде всего для приёма внутрь. Однако при пероральном введении L-ДОФА метаболизируется, превращаясь в дофамин уже в периферических тканях и не доходит до мозга в достаточных количествах. Поэтому препарат комбинируют с карбидопой и бенсеразидом, ингибиторами ДОФА-декарбоксилазы, фермента, обеспечивающего синтез дофамина из ДОФА. Карбидопа и бенсеразид не проникают через ГЭБ и не мешают синтезу дофамина в самом мозге. L-дофа выпускают в комбинации с карбидопой в виде препарата синемет (наком), а в комбинации с бенсеразидом — в виде мадопара.

Кроме того использование комбинации L-ДОФА с ингибиторами ДОФА-декарбоксилазы, которые проявляют своё влияние на периферии, позволяет ослабить некоторые из часто возникающих побочных эффектов леводопы, связанных с периферическим действием дофамина, таких как тошнота, рвота, нарушение аппетита, гипотензия, сердечные аритмии.

Для подавления этих побочных эффектов помимо торможения синтеза самого дофамина на периферии и снижения, таким образом, уровня самого медиатора, можно применить блокирование перифе-

рических дофаминергических рецепторов. В таком случае даже при больших количествах медиатора организм не будет чувствовать его, как и при его отсутствии. Для этого при возникновении побочных эффектов применяют, например, блокатор дофаминовых рецепторов периферического рвотного центра домперидон.

Одним из побочных эффектов при передозировке может быть снижение подвижности (дискинезия).

Одним из основных психических побочных эффектов леводопы (и других препаратов, направленных на активацию дефицитных дофаминергических процессов в мозге) являются психические расстройства, имитирующие продуктивную симптоматику шизофренических психозов, например, галлюцинации, иллюзии наказания, изменения настроения. Здесь необходимо вспомнить о избыточности дофамина в мозге при таких психотических расстройствах и одном из направлений их лечения путём подавления дофаминергической активности (см. 3.3.8.). Все эти психические расстройства, по-видимому, возникают из-за активации дофаминовых рецепторов промежуточного мозга. В таких случаях при развитии психозов применяют антипсихотические средства, например, нейролептик клозапин (см. 3.3.8.), которые блокируют избирательно D_4 -рецепторы в структурах, ответственных за мотивацию, интеллект и другие психические процессы, мало затрагивая «моторные» D_1 - и D_2 -рецепторы в базальных ганглиях.

Воздействие L-ДОФА не сразу нормализует движения у паркинсоников: для синтеза и накопления достаточного количества медиатора требуется время. Начальный эффект проявляется через неделю, а максимальный — через месяц после начала приёма препарата. Однако исходная причина заболевания — апоптоз дофаминергических нейронов чёрной субстанции. Эта причина леводопой не устраняется, число таких нервных клеток в этой структуре продолжает уменьшаться. Избыток «сырья», образующийся вследствие активации синтеза дофамина леводопой, не покрывает недостачи «продукта» из-за неуклонного уменьшения числа таких нейронов (уменьшения числа «фабрик», производящих дофамин). Исходное облегчение нарушений постепенно снижается. После каждого следующего приёма L-ДОФА эффект укорачивается, так как нейроны чёрной субстанции продолжают дегенерировать. Больным-паркинсоникам приходится лечиться в течение всей оставшейся жизни, и, тем не менее, через 5 лет лечения у 50% больных уже нет шансов на реальное улучшение.

Более эффективной должна быть имитация эффекта дофамина при воздействии на постсинаптические D_2 -рецепторы, которые

сами по себе не исчезают, как иннервирующие их нейроны, а дегенерируют через какое-то время из-за неиспользования. К препаратам, действующим на эти постсинаптические рецепторы, относится полусинтетическое производное алкалоида спорыньи бромокриптин (парлодел).

Поскольку времени для синтеза вещества, воздействующего на дофаминовые рецепторы базальных ядер, не требуется, эффект после приёма бромокриптина наступает быстрее. Побочные эффекты у этого лекарства те же «дофаминергические», что и у леводопы, — тошнота, рвота, гипотензия, дискинезия и психические расстройства. Обычно бромокриптин применяют в комбинации с L-ДОФА.

Усилить дофаминергические влияния можно не только активировав синтез медиатора, но и подавив его разрушение и продлив, таким образом, действие. Моноамины разрушаются ферментом *моноаминоксидазой* (МАО), а непосредственно дофамин — одним из её видов МАО-Б. Поэтому усиливать дофаминергические влияния, оказывая противопаркинсоническое действие, будут ингибиторы МАО-Б. К таким препаратам относится селегилин (депренил, юмекс).

Этот препарат, сохраняя синтезированный дофамин, потенцирует эффект L-ДОФА. Без леводопы это лекарство практически не применяют. Усиление эффекта обуславливается также подавлением обратного захвата медиатора, выброшенного из пресинаптического окончания, образовавшимися метаболитами (амфетамин, метамфетамин). Возможно, что эффект препарата хотя бы отчасти связан с его нейропротективным действием, обнаруженным в экспериментах, когда повреждающее действие ишемии и некоторых токсинов на фоне действия селегилина ослаблялось. Предполагают, что это может быть связано с активацией фактора роста нервов и вследствие этого хотя бы частичной регенерацией дофаминергических нейронов чёрной субстанции. Побочные эффекты у селегилина те же, что и у L-ДОФА.

Наконец, активировать дофаминергическое действие можно, усилив выделение дофамина из оставшихся (!) нервных клеток чёрной субстанции. Таким эффектом обладает мидантан (аматадина гидрохлорид, симметрел), который сначала был предложен как противовирусный препарат. По-видимому, усиление выброса медиатора в синаптическую щель — не единственный дофаминергический эффект этого лекарства: мидантан также повышает чувствительность дофаминовых рецепторов к медиатору.

Исследования показали, что помимо nigrostriарных дофаминовых влияний мидантан воздействует на другую указанную выше точку лечения — на глутаматергическую систему базальных ядер,

оказывая на неё тормозящее действие: препарат блокирует постсинаптические NMDA-рецепторы на нейронах базальных ядер. Ослабление активирующих глутаматергических влияний отчасти уравнивает недостающее тормозное воздействие чёрной субстанции. Кроме того, мидантан, как и селегилин, обладает нейропротективными свойствами, снижая возможность разрушения нейронов чёрной субстанции.

Мидантан блокирует м-холинорецепторы, т.е. воздействует и на третью точку лечения — на активирующие экстрапирамидные холинергические влияния. Видимо, благодаря этому одним из побочных эффектов мидантана является возбуждение ЦНС, что при длительном применении ведёт к привыканию. Это же ограничивает применение лекарства у психических больных, чтобы не провоцировать их возбуждения и обострения заболевания.

Другой группой препаратов, тормозящих холинергические влияния, т.е. действующих на ту же третью точку приложения терапии, могут быть *центральные холиноблокаторы*. Выключая постсинаптические холинергические рецепторы, они на выходе неостриарной системы обеспечивают ситуацию, сходную с нормой. Наиболее известен циклодол (артан, паркопан). Как и у мадопара, также действующего на холинергическое звено патологической цепи, один из побочных эффектов циклодола — возбуждение ЦНС, а при передозировке — даже галлюцинации, спутанность сознания, нарушения памяти, особенно у престарелых пациентов, для которых в первую очередь и предназначен препарат. Его постоянное применение ведёт к привыканию и, по-видимому, к небольшой зависимости, поскольку резкая отмена циклодола обостряет симптоматику паркинсонизма. Лекарство обладает не только центральным, но и периферическим действием, поэтому среди побочных эффектов проявляются такие, как сухость во рту, увеличение частоты сердечных сокращений, снижение тонуса мышц кишечника.

Таким образом, применяемые в настоящее время противопаркинсонические препараты — это средства симптоматической, но не этиотропной терапии: устраняются только симптомы проявления заболевания, а не его причина.

3.3.8. Нейролептики

Это «самый главный» класс психотропных средств. Если другие лекарства подавляют или активизируют функции мозга и путём этого, как бы «попутно» изменяя психическое состояние, — умень-

шают или усиливают тревожность, изменяют функциональное состояние ЦНС, изменяют когнитивные функции, — нейролептики изменяют восприятие, духовную деятельность, прежде всего нормализуя её, устраняя бред, галлюцинации и другие «сумасшествия». После приёма нейролептика психический больной становится более нормальным и адекватным. История этого класса лекарственных средств неразрывно связана с историей психиатрии, с изменением социального отношения к психическим заболеваниям. Она, как уже говорилось, неплохо описана Полем де Крюи в популярной книге «Борьба с безумием». До появления истинно психотропных средств против психических нарушений применялось всё, кроме устранения причины заболевания: религиозное проклятие или преклонение и возведение больного в ранг избранного богом, насильственное тюремное заключение, физическое подавление буйства, например, в виде привязывания к креслу, надевания смирительной рубашки, в последнее столетие стали применять вещества, неспецифически подавляющие или стимулирующие активность нервной системы. Это снотворные, седативные препараты, кофеин, инсулин для создания инсулинового шока и разрыва патологических связей в мозге, с той же целью применялись коразол и электросудорожный шок, при неврастении использовались бромиды и успокаивающие препараты растительного происхождения (см. 3.3.6.). Возможно, одной из причин такого длительного отсутствия специфических фармакологических психотропных средств является особое отношение к психике, к возможности и праву воздействовать на неё по своему усмотрению даже для лечения. Может быть поэтому за всё время существования Нобелевской премии её лауреатом в области медицины стал только один психиатр, да и то не за лечение психики: в 1917 г. Юлиус фон Вагнер-Юрегг получил её за лечение сифилиса маярийным токсином.

Наконец в 1949 г. была обнаружена специфическая антипсихотическая активность солей Li (см. 3.3.9.). Существование химических средств, специфически изменявших больную психику, доказывало возможность воздействия на разум молекулой! С середины XX века начался активный поиск психотропных веществ и попытки создания лекарственных препаратов для лечения психики, независимо от философских позиций исследователя.

В 1950 г. был синтезирован, а в 1952 г. стал применяться в клинике первый нейролептик аминазин (хлорпромазин, плегемазин и др.). До этого, в 1951 г., А. Лабори и П. Югенар применили его в качестве смеси для так называемой нейровегетативной блокады

(нейролепсии). Вскоре были созданы и другие средства, сначала названные транквилизаторами (см. 3.3.6.), затем выделенные в самостоятельный класс «больших транквилизаторов», затем в класс «нейроплегиков», т. е. препаратов-блокаторов нервной системы, и, наконец, названные *нейролептиками* (от греч. *neurōn* — нерв и *leptos* — тонкий, нежный). Поскольку основной практический эффект этих препаратов — подавление психоза, они также называются *антипсихотическими средствами*.

К нейролептикам относятся препараты разного химического строения, объединённые способностью:

- 1) редуцировать некоторые виды острых, хронических и экспериментальных психозов;
- 2) купировать различные виды возбуждения, включая маниакальные;
- 3) оказывать психолептическое действие;
- 4) вызывать характерные неврологические и вегетативные нарушения.

Основной эффект нейролептиков, 1), проявляется прежде всего в подавлении такой продуктивной симптоматики, как бред, галлюцинации, автоматизмы. Это антипсихотическое действие ярко выражено и легко выявляется. Однако эти нарушения, наблюдающиеся, например, при некоторых видах шизофрении, присутствуют не всегда. Во многих случаях аномальность психики больного не бросается в глаза, недостаточность каких-то психологических качеств воспринимается окружающими как специфика характера. Поэтому такие нарушения, как дефицит внимания, социальная отчуждённость, когнитивные нарушения, при которых в психике чего-то не хватает, называются негативной симптоматикой, в противоположность симптоматике продуктивной (или позитивной), при которой в психическом состоянии присутствуют какие-то дополнительные возбуждения в виде бреда и галлюцинаций (восприятия несуществующего). В связи с этим встаёт вопрос о средствах борьбы с негативной симптоматикой. Продуктивная симптоматика подавляется классическими препаратами, а негативная — атипичными нейролептиками, отличающимися от «типичных» прежде всего по механизму действия.

Антипсихотическое действие может быть общее и избирательное. При общем действии устраняется полиморфная симптоматика, т. е. все психотические нарушения. При избирательном действии подавляется какой-то один, определённый синдром, т.е. подавляется только бред, или только галлюцинации, или только автоматизмы. Избирательность действия обеспечивает спектр активности каждо-

го препарата. Это необходимо учитывать при назначении лекарства в том или ином случае.

Эффект 2) также можно считать основным для антипсихотических средств, хотя такими же свойствами обладают антиманиакальные препараты (см. 3.3.9.) и антидепрессанты (см. 3.3.10.). В то же время нейролептики обычно не подавляют психических депрессий.

Оба антипсихотических эффекта характеризуются не только подавлением нарушений, но и торможением дальнейшего развития заболевания и даже его хотя бы частичной ремиссией. Поэтому нейролептики употребляются также в качестве поддерживающей терапии для профилактики обострений.

Хотя препараты этого класса не излечивают больных, но их применение улучшает состояние пациентов, облегчает и удешевляет (!) уход за ними: например, в США число госпитализированных снизилось с 500000 в 1950 г. до 100000 в 1985 г. Этот облегчающий эффект специфичен, — у 70% больных положительное действие нейролептиков превышало действие плацебо. Очевидное экономическое значение данного класса препаратов катастрофически недооценивается. По данным Г.И. Каплана и Б.Дж. Сэдока (1998), шизофрения, для лечения которой в течение всей жизни потом используются нейролептики, в США поражает примерно 1% населения, начиная с 25 летнего возраста. При этом на исследовательские работы по шизофрении в пересчёте на каждого больного тратится только 14 долларов, тогда как на каждого онкологического больного — 300 долларов, хотя шизофрения обходится обществу гораздо дороже, чем вся онкология вместе взятая. Раковых больных жалеют, про «шизиков» рассказывают анекдоты, за победу над раком будет Нобелевская премия, а психоз вообще трудно диагностировать. В то же время престижная гениальная идея может быть выдвинута только сумасшедшим.

Эффект 3) характеризуется способностью вызывать общее успокоение, снижение чувства страха, беспокойства и эмоциональной напряжённости вплоть до эмоциональной индифферентности (развития состояния психоаффективного безразличия к окружающему), но без снотворного эффекта. Возможна двигательная заторможенность и вялость. На ЭЭГ начинает доминировать медленная высокоамплитудная (синхронизированная) активность. Некоторые препараты могут вызывать только дремоту и способствовать наступлению сна, усиливать действие снотворных средств, общих анестетиков и местных анальгетиков, ослаблять эффект психостимуляторов.

Не все нейролептики проявляют седативное действие. Есть средства с активирующим (энергезирующим) эффектом. Обычно он проявляется при длительном применении. Такое действие в основном

является положительным, — больные становятся оживлённее, активнее, веселее, улучшается их речь и связь с окружающим миром.

Характер действия нейролептиков зависит также от уровня применяемых дозировок. В низких дозах чаще наблюдается стимулирующее действие, особенно у производных пиперазина и бутирофенона. При увеличении дозы усиливаются тормозные эффекты, особенно собственно антипсихотическое действие.

Активирующий или тормозный эффект зависит и от химического строения вещества: у левомепромазина и хлорпромазина независимо от дозы выражено седативное действие, т. е. это *седатики*, у карпипрамина и метофеназина — активирующее, т. е. они *активаторы*. Наконец, могут быть нейролептики с *неспецифическим действием* (галоперидол, рисперидон и др.) для купирования психомоторного возбуждения и курсового лечения при курсовой симптоматике.

Эффект 4) можно считать побочным. Он заключается в адреноблокирующем (например, в снижении артериального давления и нарушении сердечного ритма), холиноблокирующем (например, в сухости во рту, атонии кишечника и мочевого пузыря, задержке эякуляции) и дофаминоблокирующем действии (например, в снижении температуры тела, уменьшении либидо, увеличении массы тела). Вегетативные нарушения могут проявляться в увеличении сальности лица, замедлении ритма и уменьшении глубины дыхания.

К характерным побочным эффектам нейролептиков относятся экстрапирамидные расстройства движений, возникающие после длительного приёма классических антипсихотических средств: повышается мышечный тонус, возникает тремор, двигательные пароксизмы. Такие расстройства сходны с болезнью Паркинсона (см. 3.3.7.) и называются *лекарственным паркинсонизмом*, поскольку они возникают вследствие воздействия препаратов. Подавление дофаминергического действия в среднем мозге, как и при болезни Паркинсона, приводит к нарушению регулирующих тормозных влияний таких дофаминергических структур, как, например, чёрная субстанция, следствием чего и становятся экстрапирамидные расстройства. Моторные нарушения могут сохраняться в течение нескольких лет после отмены препарата (преимущественно у больных с органическими поражениями мозга).

Лекарственный паркинсонизм обусловлен механизмом действия типичных нейролептиков. Их антипсихотический эффект связан с подавлением дофаминергической системы. Обычно речь идёт о блокаде постсинаптических D_2 -дофаминовых рецепторов промежуточного мозга. С блокадой этих рецепторов в гипофизе и гипоталамусе связывают дофаминоблокирующие побочные эффекты. Эффект на

уровне рецепторов происходит почти мгновенно. После длительного применения развивается привыкание в отношении побочных эффектов, но не основного, антипсихотического действия. Поскольку многие виды шизофрении связывают с избыточной функцией дофаминергической системы, антипсихотический эффект традиционно связывают с антидофаминергическим действием и многие нейролептики обладают им.

У шизофреников описано 4–5-кратное увеличение плотности D_4 -дофаминовых рецепторов. При этом у одного из наиболее активных антипсихотиков клозапина максимальное средство к этому подтипу рецепторов.

Один из самых первых антипсихотиков резерпин, ныне не использующийся как нейролептик из-за побочных эффектов, вызывает усиленный выброс (рилизинг) дофамина из пресинаптических окончаний, истощение синапса, приводящее, в конце концов, к антипсихотическому действию. Это истощение хорошо видно на электронно-микроскопической фотографии, когда после воздействия препарата в синапсе практически полностью исчезают везикулы с дофамином.

У шизофреников повышено содержание дофамина, прежде всего в височной доле, особенно в левой миндалине.

Растительный аналог дофамина мецкалин, активирующий дофаминовые рецепторы, вызывает галлюцинации, в том числе цветные, сходные с шизофреническими. Точно так же предшественник дофамина диоксифенилаланин, усиливающий синтез и содержание этого медиатора, в больших дозах может вызвать шизоидные изменения поведения у людей.

Хотя имеется и множество противоречий.

Так, в низких дозах, также оказывающих антипсихотическое действие, дофаминергический нейролептик фиксируется не на пост-, а на пресинаптических окончаниях и активирует выброс дофамина. Посмертные исследования уровней дофамина и плотности дофаминергических рецепторов у шизофреников часто не выявляют отличий от нормы.

Ещё одной мишенью нейролептиков могут быть другие медиаторные системы, — серотонинергическая, холинергическая, адренергическая, гистаминергическая. Типичные нейролептики часто связываются с их рецепторами, а при психозах регистрируется изменение функционирования этих систем.

У шизофреников часто отсутствует одна из четырёх форм MAO, фермента, разрушающего катехоламины, в частности серотонин.

С торможением норадренергических рецепторов ретикулярной формации и, возможно, лимбической системы связывают седатив-

ное действие препаратов этого класса, с блокадой холинергических и гистаминергических рецепторов — сонливость и интеллектуальные нарушения.

Уже упоминавшийся клозапин помимо блокады D_4 -, в меньшей степени D_2 -дофаминергических рецепторов лимбической системы, блокирует также м-холинорецепторы и 5-НТ₂-серотонинергические рецепторы мозга, а нейролептик рисперидон также антагонист D_2 -дофаминергических и 5-НТ₂-серотонинергических рецепторов.

В настоящее время внимание исследователей, занимающихся шизофренией, помимо дофаминергической системы обращено также к глутаматергическим структурам. Наиболее реальной причиной психотических расстройств считают нарушение баланса дофаминергической и глутаматергической систем. Основанием для таких представлений стали новые данные о изменении глутаматергической активности при различных психозах и влиянии нейролептиков на глутаматергическую активность.

Экспериментальная интоксикация блокаторами глутаматергических рецепторов приводит к нарушениям, подобным психозам.

У мышей-мутантов, у которых дефицит глутаматергических рецепторов, — NMDA-рецепторов 5-10% от нормы, — также наблюдаются поведенческие нарушения, подобные психозам.

У шизофреников меньше содержание глутамата во фронтальной коре.

Применение нейролептиков восстанавливает поведение при этих нарушениях.

Один из первых нейролептиков аминазин (хлорпромазин), классический препарат, в США рассматривается как эталон: там получила распространение концепция «хлорпромазинового эквивалента», по которой все нейролептики сравнимы между собой и различаются только дозами, вызывающими соответствующие эффекты. Это исключает индивидуальные различия препаратов и целесообразность их комбинированного назначения. Г.Я. Авруцкий и А.А. Недува ранжировали препараты и получили соотношения их активностей для антипсихотического действия и экстрапирамидных расстройств: терален<сонапакс<хлорпромазин<аминазин<лепонекс<этаперазин<трифтазин<галоперидол<фторфеназин<мажептил.

Для успокаивающего действия это следующая последовательность: терален<сонапакс<неулептил<хлорпромазин<лепонекс<аминазин.

Для моторных побочных эффектов это: терален<сонапакс<карбидин<фреполл<этаперазин<трифтазин<галоперидол<фторфеназин<мажептил.

Обычно нейролептики быстро выводятся из организма и требуют постоянного приёма по 2–3 раза в сутки. Это неудобно, а в острой стадии психоза и опасно: на самого больного нельзя рассчитывать, он может пропустить приём препарата. Созданы лекарственные формы продлённого действия. Пролонгированность эффекта обеспечивается замедлением высвобождения из тканевых депо (галоперидол-депо или галоперидол-деканоат), замедлением метаболизма (семап или пенфлюридол) или замедлением всасывания в результате создания специального микрокристаллического депо (имап) или специальных капсул (меллерил-ретард).

При лечении нейролептиками могут быть самые разнообразные побочные эффекты, помимо лекарственного паркинсонизма. Это соматические нарушения из-за адренолитического (гипотония, головокружения, урежение частоты сердечных сокращений), холинолитического (сухость во рту, задержка мочеиспускания, запоры, понижение аппетита и т.д.) действия препарата, его влияния на обменные и эндокринные процессы. Могут быть нарушения любой системы, — крови, печени, пигментные нарушения.

При злокачественном нейролептическом синдроме умирает до 38%, хотя само это нарушение бывает крайне редко (у 0,03–0,04%). Синдром характеризуется нарастанием психических, неврологических, соматических, вегетативных расстройств → обострение психоза → обострение психоза с экстрапирамидными расстройствами → ступор с каталепсией, переходящей затем в негативизм, когда нельзя изменить позу (любая попытка вызывает сопротивление), может быть короткое речевое возбуждение, иллюзорно-фантастические расстройства или помрачения сознания, гипертермия → вялый ступор, рефлекторные расстройства, диффузные ЭЭГ-изменения, соматические нарушения (дегидратация и изменение электролитического баланса крови) → отёк мозга, падение сердечной деятельности и может быть смерть. Отмена препарата не спасает больного. Причина синдрома, его механизмы неизвестны.

При экспериментальном поиске веществ с антипсихотической активностью применяют поведенческие, биохимические методики и методики рецепторного связывания, позволяющие оценить связывание вещества с теми или иными рецепторами и их подтипами.

Среди поведенческих методик можно назвать оценку влияния изучаемого вещества на ориентировочно-исследовательскую и двигательную активности подопытных животных, на их условнорефлекторную деятельность.

На модели «стартл-реакции» и её препульсовом ингибировании оценивают пре- и постсинаптическую дофаминергическую

нейропередачу, необходимую для различных эмоциональных реакций, в том числе и аффективных расстройств. Нейролептики угнетают препульсовое ингибирование акустической стартл-реакции, а агонисты дофаминовых рецепторов увеличивают её амплитуду. У крыс-самцов оценивают амплитуду реакции, снижение амплитуды как характеристику привыкания, изменение времени замирания (реакцию условного страха). Перед тестированием в течение суток животное адаптируется к обстановке в тишине. После оценки стартл-реакции дают 10 сильных звуковых раздражителей для выработки страха на обстановку, а через 24 ч там же в течение 5 мин. регистрируют двигательную активность для оценки замирания, страха и затем привыкание стартл реакции (10 звуковых раздражителей).

Спровоцированную агрессивность, вызванную электроболевым раздражением через пол, соединения с антипсихотической активностью подавляют.

Вещества с нейролептическими свойствами часто обладают экстрапирамидными побочными эффектами, например, каталептогенными свойствами. Так, крысу или мышь помещают в «позу лектора», когда животное стоит на задних лапах, а передними опирается на горизонтальную перекладину, приподнятую над поверхностью. Оценивают время удержания позы, количество животных, удержавших позу 60–120 с, баллы, где каждый балл может соответствовать, например, той или иной продолжительности удержания позы.

Оценивается стереотипное поведение крыс, вызываемое агонистами дофаминовых рецепторов, которое подавляется типичными нейролептиками-блокаторами этих рецепторов. Самцам подкожно в дозе 0,3–1 мг/кг вводится апоморфин и оцениваются такие стереотипные действия, как принохивания, грызения, лизания. Отдельные из этих действий – 1 балл, группы действий – 2 балла, непрерывные действия – 3 балла. Тестирования повторяются. Нейролептики по-разному влияют на этот тест: производные фенотиазина и бутирофенона прекращают апоморфиновую стереотипию, карбидин может усилить, а сульпирид и клозапин на неё не влияют.

Стереотипию оценивают и в тесте «апоморфиновой вертикализации». Мышам подкожно вводится по 2–5 мг/кг апоморфина и в течение 1 ч каждые 2 мин. оценивается число лап, которыми животное ухватилось за вертикальные прутья диаметром 2 мм, обнюхивания, лизания, кусания, грызения.

Апоморфин в малых дозах (0,01–0,15 мг/кг) позволяет поведенчески оценить влияние на пресинаптические дофаминовые рецепторы. В малых концентрациях у крыс он вызывает зевания, которые

подсчитывают в течение часа. Нейролептики уменьшают этот показатель.

Есть тест, позволяющий оценить влияние предшественника серотонина 5-окситриптофана на гиперкинез, проявляющийся в виде характерных встряхиваний мышцами головы (twitches). Это происходит вследствие активации серотонинергической системы ЦНС. 5-окситриптофан (300 мг/кг, в/б) вводят за 30 мин. до исследуемого вещества. Многие нейролептики угнетают встряхивания, что говорит о центральном серотонин-блокирующем действии.

Методы радиолигандного связывания позволяют установить, с какими подтипами синаптических рецепторов связывается данное вещество, в каких структурах и на каких участках синапса (пре- или пост-) оно действует.

Аминазин (Хлорпротиксен) — один из первых нейролептиков. Обладает также антидепрессивной, противорвотной и противосудорожной активностью. Купирует продуктивную симптоматику (бред, галлюцинации). Действие наступает через 20 мин. после приёма. Применяется при психозах, климактических депрессиях, черепно-мозговых травмах, алкогольных делириях, расстройствах сна при тревоге и других психотических нарушениях. Как побочные эффекты могут проявиться экстрапирамидные расстройства, психомоторные торможения, повышенная утомляемость, головная боль, сухость во рту, нарушения зрения, гипотензия, запор, расстройство мочеиспускания.

Галоперидол (Сенорм) — самый распространённый препарат, помимо антипсихотических обладает седативными и противорвотными свойствами. Главным образом блокатор постсинаптических дофаминергических рецепторов, но также тормозит высвобождение медиаторов, снижая проницаемость пресинаптических мембран, нарушает обратный нейрональный захват и депонирование. Устраняет изменения личности, бред, мании, галлюцинации, усиливает интерес к окружающему. Влияет на вегетативные функции при возбуждениях. Длительный приём изменяет эндокринный статус. Применяется при психомоторных возбуждениях различного происхождения, бреде и галлюцинациях, хорее Гентингтона, психосоматических нарушениях, неукротимой рвоте, расстройстве поведения в пожилом и детском возрасте, заикании и икоте.

Клозапин (Лепонекс, Азалептин, Iргох и др.) — атипичный нейролептик с седативными свойствами. Дофаминовый блокатор в базальных ганглиях и в лимбической области, а также центральный и периферический холиноблокатор. Купирует возбуждение, поведенческие, мнестические и эмоциональные расстройства, подавляет агрессивность и импульсивность поведения. При этом практически

не влияет на интеллект и на экстрапирамидные функции, но может вызывать мышечную слабость, сонливость, спутанность сознания, снижение артериального давления и головокружение, повышение температуры и другие изменения. Поскольку может меняться состав крови, в процессе лечения необходимо регулярно отслеживать её клеточный состав.

3.3.9. Нормотимики (противоманиакальные средства и соли лития)

Нормотимики (тимоизолептики) — это препараты для лечения циркулярных расстройств настроения. К таким расстройствам относятся маниакально-депрессивные психозы (циклотимии), в которых могут преобладать мании или депрессии. В случае профилактического применения нормотимики предупреждают появление и развитие маниакальной и депрессивной симптоматики. При длительном непрерывном применении они эффективны при шизоаффективных приступах (депрессивно-бредовых и маниакально-бредовых), при шизоаффективных психозах и приступообразнотекущей шизофрении. Препараты этого класса применяются также при аффективных нарушениях у больных хроническим алкоголизмом.

К нормотимикам относят как специфические средства, так и «малые» антиконвульсанты и блокаторы кальциевых каналов.

Впервые антимиакальное действие было обнаружено у солей лития. До сих пор литиевые препараты остаются самыми специфичными. Подавляя маниакальную активность, они не тормозят общую работу ЦНС, а в основном нормализуют работу мозга, приводят в порядок психическое состояние, не оказывая общего седативного действия. Нормотимические механизмы действия солей лития неизвестны. Литий изменяет обмен Na^+ и K^+ , функционирование некоторых медиаторных систем. Одной из ведущих гипотез о механизмах антимиакального действия Li^+ является предположение о конкуренции этого катиона с Na^+ : Li^+ способен блокировать каналы Na^+ . Другая распространённая гипотеза — подавление холинергической, дофаминергической и ГАМК-ергической систем промежуточного мозга.

Применяют различные соли Li^+ , — карбонат, хлорид, йодид, ацетат, цитрат. Они более эффективны на маниакальной стадии и при агрессивности. Их назначают также в случае привыкания к другим психотропным препаратам, при мигрени и сексуальных отклоне-

ниях. На депрессию они сами отчётливо не влияют, но усиливают действие антидепрессантов (см. 3.3.10.), поэтому их применяют в комбинации с препаратами этого класса. Кроме того, препараты Li^+ предупреждают появление депрессий при отчётливой маниакальной стадии биполярного психоза.

В течение всей терапии солями Li^+ обязательно контролируют содержание этого электролита в крови для поддержания терапевтической концентрации и избежания выхода в область токсических концентраций. Антиманиакальная концентрация выше (0,8—1,5 ммоль/л) профилактической (0,5—0,8 ммоль/л). Достигнув антиманиакального эффекта, дозу препарата снижают до профилактической.

Различают ранние и поздние побочные эффекты. Ранние эффекты наблюдаются у трети больных в течение первых 2 недель лечения. Это диарея, тошнота, рвота (очень редко), сухость во рту, изменение вкуса, в частности постоянный солоноватый вкус во рту, изменение аппетита как в сторону усиления, так и ослабления. Тремор пальцев рук, наблюдающийся у почти половины больных, принимающих соли Li^+ , усиливается во время произвольных движений. Иногда к дрожанию пальцев верхних конечностей добавляется тремор мышц ног. Психические побочные эффекты — вялость, ощущение усталости, сонливости, снижение либидо. Эти ранние побочные эффекты у большинства проходят сами собой и не требуют специальной коррекции. Достаточно уменьшить разовую дозу, увеличив число приёмов лекарства и сохранив таким образом дозу суточную.

Поздние эффекты наблюдаются на 2—3-м месяце хронического приёма лекарства. Это расстройства функционирования почек, что приводит к очень сильной жажде, избыточному потреблению жидкости, отёкам, синдрому несахарного диабета. Иногда это может приводить даже к необратимым морфологическим нарушениям в почках. Возможны (в некоторых сообщениях до 1/3 больных) изменения деятельности сердца, очень часто — клеточного состава крови. Могут нарушаться функции щитовидной железы. У некоторых больных из-за повышенного аппетита увеличивается масса тела, что требует соблюдения диеты. Могут быть кожные изменения и выпадение волос. У половины больных сохраняется тремор пальцев рук, дрожание языка, век, изменения почерка, а в тяжёлых случаях — расстройства речи. Ещё реже (обычно в связи с передозировкой) бывают судорожные припадки, потеря сознания, кома. У больных может наблюдаться «автоматичность существования», т. е. равнодушие, безразличность к происходящим вокруг событиям.

Больные могут ощущать замедление мышления, ухудшение памяти, работоспособности. Изредка двигательная заторможенность может доходить до ступора. Эти психические побочные эффекты быстро исчезают после отмены препарата.

Наиболее распространён лития карбонат (Li_2CO_3). Его принимают внутрь во время еды. Лечение продолжается и при выраженном улучшении, чтобы избежать рецидива. Отменяется постепенно, путём увеличения интервалов между приёмами и уменьшения дозы. Пропущенные дозы не возмещают.

«Малые» антиконвульсанты, используемые для лечения аффективных расстройств, уже описывались как противоэпилептические препараты (см. 3.3.5.). Например, карбамазепин (финлепсин), натрия вальпроат (депакин), ламотриджин (ламиктал) и другие препараты. Их применяют, если соли лития не оказывают эффекта, в частности для профилактики циркулярных расстройств. Лечение начинается с меньших доз, которые постепенно повышаются до уровня терапевтических, т.е. приводящих к необходимому эффекту. Побочные эффекты, при которых приходится прекращать лечение этими лекарствами, бывают в 2 раза реже, чем при использовании солей Li^+ . Эти эффекты — тошнота, сухость и горечь во рту, искажение вкуса, атаксия, тремор, потеря аппетита, сонливость, очень редко — изменение состава крови, нарушение функций печени и поджелудочной железы, спутанность сознания. У женщин может нарушиться менструальный цикл, у мужчин — снизиться либидо.

При лечении карбамазепином возможно ускорение разрушения препарата за счёт так называемой «индукции печёночных ферментов». Из-за этого приходится повышать дозу лекарства.

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

При использовании нифедипина может быть покраснение верхней части туловища, включая лицо, головная боль и отёк нижних конечностей.

3.3.10. Антидепрессанты

Антидепрессанты — это лекарственные препараты, применяемые для лечения *депрессий*. В отличие от обычного ухудшения настроения, которое часто также называют депрессией, депрессивные расстройства как психические заболевания отличаются стойкостью. Такие больные утверждают, что изменения их состояния качественно отличаются от обычного ухудшения настроения, хотя и плохо описываются словами. Эти больные хорошо осознают свои психические дефекты, — их когнитивная сфера сохранна.

Типичные признаки депрессивных расстройств встречаются в различных источниках с древних веков. Как психическое нарушение состояние депрессии описано в XIX веке. В конце этого века Э. Крепелином как психическое заболевание выделен *маниакально-депрессивный психоз*, характеризующийся чередованием стадий избыточно повышенного и чрезмерно подавленного настроения. В настоящее время депрессивные расстройства — одно из наиболее распространённых заболеваний. Согласно данным ВОЗ к концу XX века на планете им страдало не менее 200 миллионов людей. Поскольку депрессии, касаясь эмоциональной сферы, ощущаются субъективно, переносятся с трудом и не воспринимаются окружающими как «сумасшествие», т. е. как что-то постыдное, и вызывают сострадание, эти заболевания выявляются лучше других психических нарушений. Возможно, этим объясняется такая распространённость депрессий. Как бы то ни было, антидепрессанты — один из наиболее популярных классов психотропных препаратов, уступающий только транквилизаторам, которые тоже используют для борьбы с «ненужными» настроениями, с тревогой, для успокоения (см. 3.3.6.).

В отличие от таких препаратов и веществ, как психостимуляторы и наркотики, антидепрессанты не улучшают настроения. Многие из лекарств, применяемых для лечения депрессий, не влияют на настроение здоровых людей. Эти средства устраняют стойкое плохое настроение и связанные с ним вегетативные расстройства, ухудшение сна, аппетита, психической и физической активности.

Небольшая активация и эйфория или седативное действие, вызываемые антидепрессантами и веществами с антидепрессивной активностью в нормальных условиях, т. е. без депрессии, рассматриваются как побочный эффект.

В экспериментах для получения депрессивного поведения животных помещают в безвыходную ситуацию, когда невозможно избежать или избавиться от наказания, от эмоционально негативного

воздействия. По-видимому, это приводит к чувству безысходности, что проявляется в резком снижении или даже в прекращении двигательной активности. Антидепрессанты устраняют эту безысходность, отчаяние и эмоциональную подавленность, что проявляется в моторной активации.

В тесте «отчаяния», например, крыс или мышей помещают в цилиндр, заполненный на 1/3 водой (27° С). Животные, стараясь выбраться, сначала активно, но безуспешно пытаются выскочить из воды. В конце концов, не добившись успеха, мыши и крысы принимают характерную позу «поплавка», когда они вертикально зависают в воде так, что на поверхности остаётся только нос. Иногда животных помещают во вращающееся колесо, которое наполовину погружают в воду. Грызуны какое-то время стараются вылезти на внутренний обод колеса. Антидепрессанты увеличивают число попыток избавления, в частности — вращение колеса, сокращают время неподвижности и удлиняют латентный период иммобилизации.

В тесте «выученной беспомощности» крысам наносят неизбежное электроболовое раздражение через пол. В конце концов, животное, как в тесте «отчаяния», перестаёт бороться за спасение и замирает даже при наличии продолжающегося болевого раздражения. У таких крыс и на следующий день активность снижена, они хуже обучаются (обычно вырабатывают различные навыки избавления и избегания). Антидепрессанты, применяемые после неизбежного болевого воздействия, уменьшают выраженность многих поведенческих изменений.

Вещества с антидепрессивной активностью снижают агрессивность обычных мышей и крыс, вызванную различными способами, — электроболовым раздражением через пол, длительной изоляцией, воздействием специальных веществ, — а также у специальных линий и штаммов животных с повышенной агрессивностью.

Поиск способов и средств воздействия на эмоции и лечения эмоциональных патологий упирается в знание механизмов эмоций. Нам достаточно хорошо известны морфологические закономерности реализации эмоций, нам известно о «центрах удовольствия, отвращения, агрессии», о центре «внутреннего подкрепления и наказания». Однако мы очень мало знаем о биохимических механизмах этих процессов. Известно участие эндогенных опиоидов и их антагонистов в генерации эмоций различного знака (см. 1.3.9.). Известны изменения некоторых медиаторных систем в определённых участках мозга при реализации тех или иных эмоций. Эти изменения не связаны с каким-то одним нейротрансмиттером, а касаются практически всех медиаторов. С изменениями настроения, в том числе па-

тологическими, коррелируют гормональные сдвиги. Однако они не всегда специфичны для тех или иных эмоциональных изменений. В настоящее время преобладает мнение, что отрицательное настроение, в том числе депрессии, связаны с изменением функционирования моноаминергических систем, в первую очередь норадреналина и серотонина. Дефицит норадреналина обычно сопровождается снижением общей активности, а ГАМК-ергическим торможением норадренергической и серотонинергической активности объясняют анксиолитический эффект бензодиазепинов (см. 3.3.6.).

Г. Мараньоном показано, что адреналин снижал порог возбуждения на какие-то значимые события у большинства испытуемых, если они не знали, что именно им вводят (см. Е.И. Николаеву, 2003). Гормон сам вызывал активацию только у 1/3 участников эксперимента. С. Шахтер также показал, что наиболее агрессивными были испытуемые, которые получили адреналин, но не знали этого. Если же им сообщали о том, что они получают, они значительно лучше контролировали свои эмоции. У пытавшихся покончить с собой в мозге был повышен уровень серотонина. Наконец, в пользу ведущей роли адренергической и серотонинергической систем говорят данные о действии классических антидепрессантов в первую очередь на эти медиаторные системы (см. Е.И. Николаеву, 2003).

Обычно антидепрессивный эффект проявляется не сразу после воздействия, а через несколько дней или даже недель регулярного приёма препарата. В то же время для биохимических изменений достаточно одного введения — через несколько минут (или десятков минут) после всасывания и достижения мишени препарат тем или иным путём активировал медиаторную систему. Если бы депрессия была связана с недостаточностью соответствующего медиатора, эффект проявлялся бы сразу, «на кончике иглы». Однако после регулярного воздействия антидепрессанта чувствительность постсинаптических рецепторов этих медиаторных систем снижается. По времени это совпадает с проявлением антидепрессивного эффекта препарата. Получается, что депрессия связана не с дефицитом норадреналина и серотонина, а, скорее, наоборот, с их избыточной активностью. По-видимому, мозг защищается от усиления воздействия медиатора антидепрессантом, уменьшая плотность и снижая чувствительность своих постсинаптических рецепторов. Это прежде всего β -адренорецепторы и $5HT_2$ -серотониновые рецепторы.

Резерпин, блокирующий депонирование норадреналина в пресинаптических везикулах, приводит, в конце концов, к истощению пресинаптических адренергических окончаний и угнетению адренергической синаптической передачи. Это подавление нора-

дренергической активности заканчивается выраженным седативным эффектом и сонливостью. В середине XX века этот препарат даже использовали как антипсихотическое средство (нейролептик, см. 3.3.8.), но угнетения норадренергической системы оказалось недостаточно для применения резерпина в качестве антидепрессанта.

Следовательно, механизм депрессивных эмоциональных расстройств не сводится только к норадренергическим и серотонинергическим изменениям. Для возникновения депрессии активация этих медиаторных систем необходима, но недостаточна, также как для антидепрессивного эффекта необходимо, но недостаточно угнетение этих систем. Создатели первых антидепрессантных препаратов не могли опираться на эти положения. Эти закономерности были выведены из результатов изучения механизмов действия уже созданных лекарственных средств.

В настоящее время выделяют 2 группы «типичных» (классических) антидепрессантов и «атипичные» антидепрессанты, куда входят все остальные препараты этого класса. В зависимости от принципа классификации (химического строения, эффекта, механизма действия) «атипичные» антидепрессанты делятся на 2–4 подгруппы. Деление на 3 основные группы основано на механизмах действия этих лекарств.

Одно из первых антидепрессантных средств, как и множество других фармакологических классов, групп и отдельных препаратов, изобретено как бы случайно. В 1957 г. при исследовании противотуберкулёзного вещества у соединений была выявлена способность вызывать небольшую эйфорию и общее возбуждение. Дальнейшее изучение этого вещества в психиатрии показало его эффективность при лечении депрессий. Из этого соединения был сделан препарат ипрониазид (ипразид). Затем были созданы аналоги ипрониазида, используемые до настоящего времени (сам ипрониазид в Российской Федерации уже не применяется). Изучение механизмов антидепрессивного действия этих соединений показало, что они подавляют активность MAO (моноаминоксидазы), — фермента, разрушающего моноамины. Из-за инактивации MAO моноамины не метаболизируются при выделении из синаптических окончаний, накапливаются и должны усиливать, таким образом, своё действие. Как уже говорилось, антидепрессивный эффект развивается через 1–2 недели после хронического применения, а не в результате активации моноаминергических трансмиссивных систем через несколько часов после однократного воздействия препарата. Уменьшение плотности и чувствительности постсинаптических моноаминовых рецепторов, о котором говорилось выше, у данной группы препара-

тов не обнаружено, хотя этот механизм их действия не исключён. Возможно, эффект связан с действием на какие-то другие биохимические, в том числе медиаторные, системы. Как бы то ни было, все эти лекарственные средства разного химического строения объединяет способность угнетать фермент МАО, поэтому они объединены в группу *ингибиторов МАО*.

Как уже говорилось, есть 2 типа этого фермента. МАО-А метаболизирует преимущественно норадреналин, адреналин, серотонин и дофамин, а МАО-Б — другие амины. Ингибиторы МАО, угнетающие этот фермент неизбирательно (как форму А, так и форму Б), изменяют метаболизм аминов во всём организме, поэтому очень токсичны, имеют много побочных эффектов, и сейчас их применяют редко.

Ингибиторы МАО могут подавлять активность фермента необратимо, «насовсем». Восстановление активности моноаминоксидазы вскоре после её «выключения» таким антидепрессантом невозможно и организму приходится синтезировать МАО заново, что, конечно, невыгодно и требует около 2 недель. Все необратимые ингибиторы МАО неизбирательны, при их действии организм временно «теряет» обе формы фермента. Тем не менее, неизбирательных ингибиторов МАО необратимого действия среди антидепрессантов-ингибиторов МАО большинство, хотя, как говорилось, теперь их применяют редко.

Эти препараты нельзя применять вместе со многими другими лекарственными средствами, так как они резко усиливают и продлевают биохимические эффекты этих средств. Такое комбинированное действие становится токсичным. Из-за длительного угнетения МАО и некоторых других ферментов во всём организме повреждаются различные внутренние органы, например, печень. Ингибиторы МАО этой группы возбуждают ЦНС, что помимо психологического возбуждения, эйфории, может приводить к бессоннице, тремору, снижается судорожный порог (несмотря на возбуждающее, эйфоризирующее действие этих препаратов, привыкание к ним и зависимость от них не развивается).

Совместное действие этих антидепрессантов с алкоголем, наркотическими анальгетиками (которые могут использоваться большими как наркотики) и рядом седативных лекарственных средств ведёт к резкому торможению активности ЦНС, что, в свою очередь, приводит к падению давления, угнетению дыхания и расстройству сознания.

Приём таких ингибиторов МАО совместно с оральными противозачаточными средствами усиливает токсическое действие контрацептивов на печень.

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

Среди неизбирательных ингибиторов МАО необратимого действия один из наиболее эффективных препаратов трансамин (парнат, транилципромин). Его эффект развивается через 2–7 дней. Ниаламид (ниамид, нуредаль) — один из наименее эффективных антидепрессантов этой группы, однако он и менее токсичен. Его эффект развивается через 12–14 дней.

Неизбирательные ингибиторы МАО обратимого действия также угнетают активность как МАО-А, так и МАО-В, но только на время. Их действие короче, эффект выражен слабее, зато они менее токсичны, у них меньше побочных эффектов. Эти препараты не требу-

ют соблюдения специальной диеты — хотя артериальное давление при сочетании таких лекарств с тирамином может повышаться, это не столь катастрофично, как при взаимодействии тирамина с ингибиторами МАО необратимого действия. Тем не менее, ингибиторы МАО и этой группы не следует применять совместно с препаратами, усиливающими функции норадренергической и серотонинергической систем, повышающих давление крови.

К неизбирательным ингибиторам МАО обратимого действия относятся инказан (метралиндол), индопан, сиднофен. У индопана и сиднофена настолько выраженное активирующее действие, что их даже относят к психостимуляторам (см. 3.3.11.). Тем не менее, они обладают и антидепрессивными свойствами. Инказан усиливает действие норадренергической и серотонинергической систем, не только угнетая активность МАО, но и подавляя обратный захват моноаминов, что также приводит к их накоплению у синаптического окончания и усилению их действия.

Поскольку медиаторы в нервной системе разрушаются моноаминоксидазой типа А, исследователей, занимающихся созданием антидепрессантов, мало интересовали обратимые ингибиторы МАО-Б. В конце концов, были созданы ингибиторы МАО-А обратимого действия. Из-за своей «обратимости» их эффект, как и у неизбирательных ингибиторов МАО обратимого действия, короче и слабее, чем у ингибиторов необратимого действия. Они в большинстве своём также не требуют соблюдения диеты, побочные эффекты менее выражены и сходны с теми, которые наблюдаются при использовании неизбирательных ингибиторов МАО обратимого действия

К этой группе антидепрессантов относятся, например, моклобемид и пиразидол (пирлиндол).

Моклобемид, оказывая антидепрессивное действие, повышает двигательную активность, подавляет социофобии и облегчает межличностные контакты, улучшает сон. В качестве побочных эффектов могут наблюдаться головокружения, ажитации, тревога, спутанность сознания и др.

Пиразидол помимо антидепрессивного действия обладает также ноотропной активностью (см. 3.3.12.), т. е. способностью улучшать когнитивные процессы. Он, как и инказан, помимо угнетения активности МАО-А частично подавляет обратный захват моноаминов. В отличие от большинства ингибиторов МАО оказывает седативное действие при ажитированных состояниях. Как побочные эффекты отмечаются тошнота, тремор рук, головокружения и др.

Одновременно с ипрониазидом был создан другой антидепрессант с иным механизмом действия. Его назвали имипрамином

(имизином, мелипрамином, тофранилом). Предполагают, что это лекарственное средство тормозит обратный захват моноаминов, — норадреналина и серотонина, — пресинаптическим окончанием. Это приводит к накоплению медиаторов около постсинаптических рецепторов и, как следствие, к усилению их действия. Выше уже говорилось, что через несколько дней после начала хронического введения антидепрессанта плотность постсинаптических рецепторов и их чувствительность к этим транмиттерам уменьшается и развивается антидепрессивный эффект. Согласно такому механизму этот препарат дал начало другой группе типичных антидепрессантов — *ингибиторам обратного захвата моноаминов*. Эта группа менее токсична и у неё меньше побочных эффектов по сравнению с ингибиторами МАО. Поэтому ингибиторы обратного захвата моноаминов предпочтительнее. Тем не менее, многие и из этих препаратов не используют, например, при заболеваниях сердца, при беременности, у детей.

Имипрамин, помимо воздействия на систему моноаминов, демонстрирует холинолитический (м-холиноблокирующий) эффект на периферии. Кроме того, имипрамин оказывает выраженное антигистаминное действие.

В отличие от ингибиторов МАО, имипрамин может вызывать как небольшое возбуждение, так и оказывать седативное действие. При регулярном приёме имипрамина антидепрессивный эффект проявляется через 2—3 недели.

Имипрамин может снижать давление, вызывать учащение сердцебиений, аритмию, запоры, увеличение веса, тремор и другие побочные эффекты. Седативный, как и возбуждающий, эффекты могут быть чрезмерными, вплоть до бессонницы и галлюцинаций.

Молекула имипрамина представляет собой три цикла и линейную цепочку, отходящую от центрального кольца. На основании этого имипрамин и его химические аналоги объединяются в группу трициклических антидепрессантов. Некоторые из препаратов этой группы тормозят обратный захват как норадреналина, так и серотонина. Другие — преимущественно норадреналина, третьи — серотонина. Поэтому трициклические антидепрессанты, впрочем, как и другие ингибиторы обратного захвата моноаминов, можно различить также по избирательности угнетения обратного захвата.

С блокадой м-холино-, α_1 -адрено- и H_1 -гистаминовых рецепторов связывают отрицательные побочные эффекты лекарств этой группы. Новые трициклические антидепрессанты такие рецепторы не блокируют, и, вероятно, из-за этого побочные эффекты при их использовании возникают намного реже.

К неспецифическим трициклическим ингибиторам обратного захвата моноаминов, т. е. к препаратам, угнетающим захват обоих медиаторов, относятся имипрамин, amitриптилин (триптизол, эливел), доксепин (синекван) и, по-видимому, азафен (азаксазин, дизафен).

Амитриптилин — наиболее распространённый и один из наиболее активных антидепрессантов. Помимо сильного антидепрессивного действия, у этого препарата имеется также анксиолитический и выраженный седативный эффекты. Лечебное действие развивается через 10—20 дней после начала приёма. М-холиноблокирующий и противогистаминный эффекты amitриптилина сильнее, чем у имипрамина. При длительном воздействии препарата развивается зависимость к нему. Несмотря на выраженный седативный эффект, препарат противопоказан при эпилепсии. Побочные эффекты сходны с имипрамином.

Доксепин, как и amitриптилин, помимо антидепрессивных обладает также седативными и анксиолитическими свойствами. Действие и противопоказания сходны с amitриптилином. Возможно развитие зависимости.

Азафен — самый мягкий трициклический антидепрессант. Он оказывает также седативное действие. Его применяют при лёгких и средних депрессиях. Так как у него нет холинолитического действия и отсутствуют многие побочные эффекты, его удобнее применять при амбулаторном лечении.

К трициклическим антидепрессантам, угнетающим обратный захват преимущественно норадреналина, относится дезипрамин (петилил). Это метаболит имипрамина, также обладающий антидепрессивной активностью и поэтому используемый как самостоятельный препарат.

Дезипрамин помимо антидепрессивного эффекта оказывает также стимулирующее действие. По остальным свойствам он сходен с имипрамином, но обладает меньшим холинолитическим действием.

К трициклическим антидепрессантам, угнетающим обратный захват преимущественно серотонина, относится кломипрамин (анафранил). Его нельзя сочетать с другими лекарственными средствами, усиливающими серотонинергическую активность из-за опасности развития «*серотонинового синдрома*», проявляющегося в спутанности сознания, нарушениях деятельности сердечно-сосудистой системы, повышении температуры, желудочно-кишечных расстройствах и других дефектах, которые могут даже представлять опасность для жизни.

Кломипрамин проявляет как стимулирующее, так и седативное действие. Лечебный эффект достигается на первой неделе применения. Препарат блокирует α_1 -адренергическую и м-холинергическую

системы, обладает антигистаминными свойствами. Побочные эффекты сходны с другими антидепрессантами.

К «атипичным» антидепрессантам относятся препараты с отличными от классических механизмами действия и/или отличающиеся по химическому строению от трициклических антидепрессантов. Они не угнетают ни МАО, ни обратный захват моноаминов. Сюда входят: 1) трициклические антидепрессанты, не тормозящие обратный захват медиаторов (например, иприндол); 2) четырёхциклические (тетрациклические) антидепрессанты, выраженно не тормозящие обратный захват медиаторов и не ингибирующие МАО; 3) тетрациклические препараты, как тормозящие обратный захват медиаторов, так и ингибирующие МАО (сюда можно отнести мапротилин, миансерин и тразодон); 4) антидепрессанты разных химических групп, в частности бициклические соединения (сюда можно отнести флуоксетин). Как видно, «атипичность» препаратов обусловлена в первую очередь их химическом отличием от «типичных» трициклических антидепрессантов. Только в группе 1), несмотря на трициклическую молекулу, отличие механизма действия от классического не позволило отнести их к «типичным» антидепрессантам. Иногда группы 2) и 3) объединяют из-за сходства их химического строения.

Например, мапротилин (людиомил) — ингибитор обратного захвата моноаминов, но у его молекулы центральное кольцо не плоское, а трёхмерное, за счёт чего в центре молекулы получается не одно, а два двухмерных кольца. Поэтому мапротилин относится к тетрациклическим антидепрессантам. Он — неспецифический блокатор обратного захвата моноаминов, т.е. подавляет обратный захват как норадреналина, так и серотонина.

Мапротилин обладает стимулирующими, седативными и анксиолитическими свойствами. Седативный эффект более выражен. Мапротилин блокирует α -адренорецепторы, холинорецепторы и гистаминные рецепторы головного мозга. Может вызывать различные побочные эффекты. Не применяется при повышенной судорожной готовности, при алкогольном и лекарственных отравлениях и при нарушениях функций печени и почек.

Из четырёх колец состоят миансерин (леривон) и тразодон (тритико), но их структура двухмерная. Миансерин также неспецифический блокатор обратного захвата моноаминов, а тразодон — ингибитор обратного захвата преимущественно серотонина, т. е. «специфический антидепрессант».

Оба препарата обладают также седативным и снотворным действием, но при этом могут вызвать судороги и даже судорожный припадок.

Флуоксетин (прозак) — бициклический ингибитор обратного захвата серотонина, т. е. «специфический антидепрессант».

Флуоксетин помимо антидепрессивной активности обладает слабыми психостимулирующими свойствами. Он очень слабый блокатор м-холинергических и гистаминных рецепторов. Лечебный эффект флуоксетина развивается через 1—4 недели применения. Токсичность препарата относительно невысокая.

В последнее время созданы антидепрессанты, которые угнетают обратный захват моноамина дофамина, а не традиционных норадреналина и серотонина, т. е. это «специфические антидепрессанты». Например, аминептин, бупропион, номифензин.

3.3.11. Психостимуляторы

Уже, наверное, тысячи лет люди ищут способы, как снимать чувство усталости и давать ощущение бодрости и силы. За эти многие сотни лет найдены различные средства растительного происхождения, вызывающие эйфорию и хорошее настроение. Однако, как правило, эти средства пригодны только как наркотики, как развлечение, но не для повышения трудоспособности, внимательности, скорости реакции, не для специальных прикладных целей. Более того, вещества, вызывающие эйфорию, часто замедляют реакцию и вызывают дремотное состояние, как морфин, обуславливающий эффект древнего опия. Только в конце XIX в. появились требуемые вещества, которые в первой половине XX в. стали использоваться как препараты. По характеру действия их так и назвали *психостимуляторами*. У них есть несколько синонимов — психотоники, психоаналептики, психомоторные стимуляторы, психоэнергизирующие средства. Есть другие группы препаратов, также активирующих ЦНС, — аналептики (см. 3.3.4.) и ноотропы (см. 3.3.12.). Психостимуляторы отличаются от них тем, что не только активизируют нервную систему, но делают эту активацию субъективно ощущаемой: они дают чувство силы и бодрости, повышают умственную и физическую работоспособность и выносливость, уменьшают чувство усталости. Их эффект особенно заметен при утомлении. Эти средства уменьшают сонливость, сокращают сон, в том числе и вызванный различными веществами. Появившееся чувство бодрости, как правило, улучшает настроение. Эффект психостимуляторов наступает быстро, вследствие изменения функционального состояния мозга, которое ясно ощущается принявшим препарат и хорошо определяется наблюдателем по новому поведению испытуемого или больного.

Под действием психостимулятора обычно увеличивается двигательная активность, т. е. в единицу времени совершается больше движений, объект перемещается на большее расстояние. Часто соединения этого класса ускоряют выработку условных рефлексов, однако это зависит от индивидуальной силы нервной системы, от типа высшей нервной деятельности: при слабой нервной системе доза, в которой обучаемость улучшается, ниже. При более высокой дозе, активирующей сильную нервную систему, у владельца слабой нервной системы может наблюдаться уже запредельное торможение в виде угнетения условных рефлексов, сонливости, вялости.

Общая слабость и сонливость могут наблюдаться и в период последействия, когда прекращается основной стимулирующий эффект вещества.

Психостимуляторы пытались использовать для лечения у детей синдрома гиперактивности с дефицитом внимания (20-е годы XX в.), для лечения героиновой зависимости (до 60-х годов XX в.). Сейчас они предназначены для лечения нарколепсий, астений, последствий заболеваний, приведших к сонливости, вялости, апатии, астении, некоторых форм паркинсонизма. Тем не менее, в сравнении с другими психотропными средствами психостимуляторы применяют редко. Это связано, прежде всего, с развитием привыкания и зависимости к препарату: обычно — чем выше эффективность препарата, тем больше опасность зависимости. В Российской Федерации стимуляторы как лекарственные средства можно получить только по специальным рецептам, так как они входят в «Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров», т. е. предшественников (см. Раздел 4). Всемирная Организация Здравоохранения относит эти препараты не к лекарствам, а к наркотическим средствам. Резкая отмена длительно принимавшихся психостимуляторов ведёт развитию синдрома отмены, проявление которого специфично для этого класса: абстиненция характеризуется вялостью, сонливостью, повышенной утомляемостью, эмоциональной лабильностью.

Психостимуляторы, естественно, используются в специальных целях, в том числе силовыми структурами и спецслужбами. Во время Второй мировой войны их применяли все воюющие стороны.

По механизму действия психостимуляторы можно разделить на 2 группы — усиливающие эффект норадреналина и действующие через аденозиновые системы. Активность препаратов, которые влияют на норадренергическую систему, выше. Эти препараты делятся на подгруппы по химическому строению: фенилалкиламины или амфетамины, пиперидины и сиднонимины. Препараты, дей-

ствующие на аденозиновые системы, химически относятся к метилксантинам.

В качестве наиболее эффективного психостимулятора обычно называют амфетамин (фенамин и др.). Всё сказанное об эффектах соединений этого класса относится к данному препарату прежде всего. Он сокращает время реакции (рефлекса), повышает способность к восприятию, подавляет чувство голода, стимулирует дыхание. Продолжительность действия препарата — 2—8 ч. На ЭЭГ при действии амфетамина регистрируется десинхронизация, характерная для активации переднего мозга ретикулярной формацией, т.е. психостимулятор влияет на функционирование нервных клеток этой структуры. Однако допускают, что активация корковых нейронов может осуществляться не только через ретикулярную формацию, но и непосредственно самим стимулятором. Обнаружено, что амфетамин активирует также лимбическую систему, что может сказываться на эмоциональном фоне и готовности к тем или иным эмоциям. По-видимому, фенамин влияет на пищевой центр в гипоталамусе, чем объясняют подавление чувства голода этим стимулятором. Биохимический механизм действия препарата связывают с активацией пресинаптического выброса норадреналина и дофамина, с торможением обратного захвата этих медиаторов и с угнетением ферментов, ускоряющих их разрушение. Всё это приводит к увеличению количества медиаторов у постсинаптической мембраны и продлению их действия на постсинаптические рецепторы, что якобы определяет специфический психостимулирующий эффект. Следовательно, амфетамин действует не прямо на постсинаптические рецепторы катехоламинов, а через усиление действия медиаторов, т.е. опосредованно.

Как это обычно бывает, выраженное основное действие сопровождается множеством побочных эффектов: препарат действует на норадренергические и дофаминергические системы и на периферии. Это, прежде всего, приводит к изменению функционирования сердечно-сосудистой системы — к повышению артериального давления, учащению сердечных сокращений (тахикардии), нарушению их ритмичности. Могут наблюдаться и другие побочные эффекты, например, тошнота, озноб, головокружения, а при длительном применении помимо опасности развития лекарственной зависимости — нервно-психические расстройства.

Среди пиперидинов можно назвать пиридрол (пипрадол) и меридил (метилфенидата гидрохлорид, центедрин). Пиридрол так же активен, как и амфетамин, меридил слабее. Преимущество этих средств перед амфетамином — меньшие побочные эффекты, особенно в отношении сердечно-сосудистой системы.

Наиболее популярный психостимулятор — это сиднокарб. Он был создан в СССР и относится к сиднониминам. Его максимальный эффект развивается медленнее, чем у амфетамина, зато сиднокарб действует дольше. Он не вызывает двигательного возбуждения и эйфории, что снижает опасность развития лекарственной зависимости. Двигательное возбуждение, беспокойство, бессонница и повышение давления могут быть только при передозировке, т.е. это даже не побочные эффекты препарата. Эффект сиднокарба связан, прежде всего, с активацией норадренергических механизмов. В настоящее время применяется другой сиднонимин — мезокарб. Помимо вышеназванных целей, эти препараты используются для коррекции действия седативных средств (нейролептиков, транквилизаторов), при лечении алкоголизма и у детей с задержкой развития и при органических заболеваниях ЦНС, приводящих к заторможенности.

Наиболее известный психостимулятор, — кофеин, — применяется большинством в составе чая и кофе.

Согласно легенде он был открыт около 850 г.н.э. в Абиссинии. Пастух рассказывал, что его козы, поев красных ягод с тёмнолистного куста, танцевали всю ночь без усталости. Этим рассказом заинтересовались служители храма, стали экспериментировать с ягодами и придумали из него вкусный напиток, позволявший долго оставаться бодрым во время религиозных отправлений. Вскоре об этом изобретении узнали в других храмах, а затем и на прочей обширной территории; кофе стал популярным напитком.

Кофеин — наиболее мягкий препарат среди стимуляторов. Он относится к метилксантинам. Кофеин применяется при более лёгких нарушениях, связанных с торможением функций ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, при снижении работоспособности. Всё сказанное о психостимуляторах приложимо и к кофеину, но его эффекты значительно слабее. Он может вызывать некоторое беспокойство и возбуждение, бессонницу, изменять деятельность сердечно-сосудистой системы. При регулярном длительном приёме к нему может развиваться слабая зависимость (см. 4.2.5.). Эффект, как и у других соединений этого класса, зависит от силы нервной системы, поэтому на некоторых людей кофе и крепкий чай вместо бодрящего оказывают снотворное действие. Кофеин повышает активность некоторых ненаркотических анальгетиков (см. 3.3.1.), улучшая их биодоступность, и снижает активность снотворных и наркотических средств, поэтому как компонент комбинированного препарата он входит в состав лекарственных форм кислоты ацетилсалициловой, парацетамола, анальгина, цитрамона, фенобарбитала и др.

Эффект кофеина обусловлен в частности подавлением активности фермента, разрушающего циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), что приводит к накоплению последнего. Однако, более важную роль в стимулирующем действии кофеина, по-видимому, играет действие этого вещества на аденозиновые рецепторы в качестве конкурентного антагониста аденозина.

Кофеин блокирует пуриновые рецепторы, в естественных условиях взаимодействующие с АМФ и таким образом подавляющие выброс медиатора из мотонейрона, снижающие активность и обеспечивающие таким путём отдых и ресинтез АТФ из АМФ и АДФ. С этой же целью при накоплении АМФ у нас возникает чувство усталости. При уменьшении содержания АМФ это чувство снижается и даже исчезает и мы снова *начинаем* действовать. Блокада аденозиновых рецепторов кофеином уменьшает их эффекты, как будто у нас снизилось содержание АМФ и уменьшилась потребность в отдыхе (и в ресинтезе АТФ). Мы вновь почувствуем бодрость и прилив сил, хотя таковых реально не было: просто мы, выпив кофе или крепкий чай, закрыли от своих рецепторов накопленную нами АМФ.

Другие растительные продукты также широко известны в качестве средств, снижающих усталость и повышающих работоспособность, например, плоды и настойка лимонника, корень и настойка женьшеня и многие другие. Многие из них, как и настоящие психостимуляторы, противопоказаны при исходном возбуждении, бессоннице, повышенном давлении, применяются только при назначении врача. Некоторые из этих препаратов, например, продукты женьшеня, можно отнести и к ноотропам (см. 3.3.12.).

3.3.12. Ноотропы

ГАМК, как и другие аминокислоты, плохо проходит через ГЭБ. Однако этот тормозный медиатор — один из наиболее распространённых в нервной системе, всегда вызывает гиперполяризацию постсинаптического нейрона и участвует в регуляции практически всех функций организма (см. 1.3.6.). Поэтому фармакологи пытаются как-то использовать это соединение будучи уверенными в его неперменной эффективности хоть в чём-то (а на самом деле ожидая множество эффектов). Но для этого нужно «протащить» ГАМК в мозг. С этой целью используется много ухищрений. В 1962 г. специалисты бельгийской фармацевтической компании УСВ и университета Лувэна попробовали «свернуть» цепочку ГАМК в 5-член-

ное пирролидиновое кольцо. Они надеялись, что этот циклический 5-членник будет лучше проходить через барьер, а в мозге в процессе метаболизма расщепится, вновь образует линейную молекулу, которая будет действовать подобно ГАМК (см. Рис. 3.4.).

Однако ни циклический аналог ГАМК, пирролидон, ни производные пирролидона не проявили какой-либо активности по стандартным тестам нейротропного скрининга. Только 2-пирролидон (оксо-пирролидон) и некоторые его производные в экспериментах на кроликах подавляли центральный нистагм, вызванный электростимуляцией латеральных коленчатых тел. Нистагм проявлялся в виде движений глаз в сторону, а сами движения после электростимуляции возникали с некоторым запаздыванием. Ритмичность этих движений соответствовала частоте стимуляции. Подавление нистагма состояло в уменьшении числа движений или в их полном исчезновении, а так-

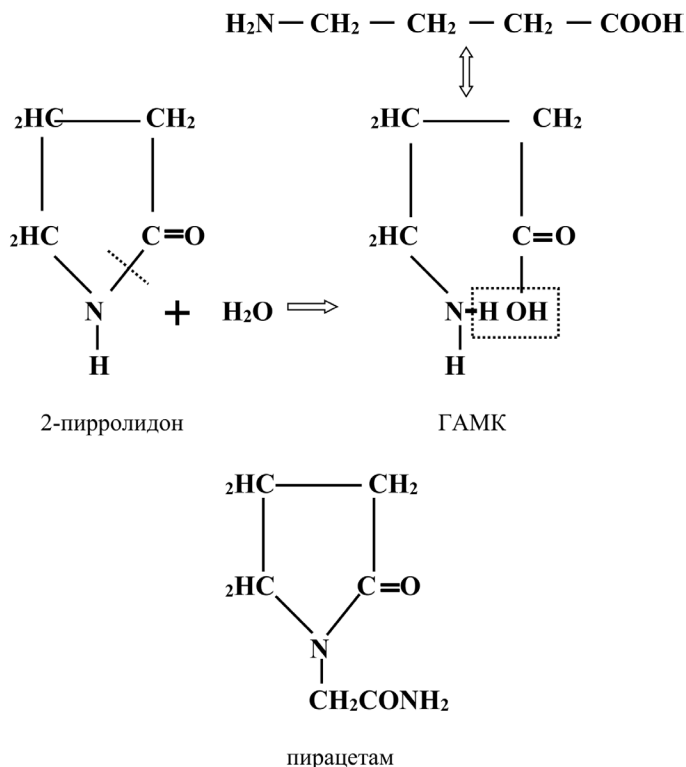


Рис. 3.4. Схема предполагавшегося превращения пирролидинового кольца в ГАМК и структурные формулы пиррацетама, 2-пирролидона и ГАМК

же в увеличении пороговой силы раздражения. Предположили, что эту группу веществ можно использовать как средство против укачивания, против «морской болезни». Это, по крайней мере, позволило бы вернуть затраты на исследования. Токсичность у новых соединений практически отсутствовала, и надеялись, что предполагаемый препарат может оказаться эффективным при различных заболеваниях мозга, — травме, эпилепсии, паркинсонизме.

Но в клинике был обнаружен неожиданный результат: у некоторых больных вскоре после приёма этих соединений как бы пелена падала с глаз, мир для них становился ярче, звонче, они начинали лучше соображать и запоминать, становились бодрее и веселее. В отличие от стандартных психостимуляторов такие психические изменения наблюдались не у всех и, главное, были очень «мягкими». Вещества вернули в экспериментальные лаборатории для дополнительных, нестандартных исследований и обнаружили у этих соединений множество крайне полезных, но не сразу заметных свойств.

Прежде всего, эти вещества улучшали когнитивные функции мозга, усиливали память, особенно нарушенную какими-нибудь амнезирующими факторами. В связи с этим группу таких соединений назвали *ноотропами* (от греч. «ноос» — мышление, разум). Из-за некоторого сходства эффектов у психостимуляторов и ноотропов последние сначала были отнесены к классу психостимуляторов. Действительно, ноотропы могут слегка усиливать двигательную активность, затруднять засыпание. Но эти эффекты проявляются только в больших дозах. К настоящему времени создано множество ноотропных средств различного химического строения, не влияющих на моторную активность и сон. Главное действие ноотропов не взбадривание и активация, как у стимуляторов, а улучшение процессов мышления, особенно при их нарушении. Поэтому, в конце концов, ноотропы были выведены из состава класса психостимуляторов как самостоятельная группа психотропных средств, но из-за разнообразия эффектов, механизмов действия и химической структуры они не образовали самостоятельный класс препаратов. Некоторые специалисты (П.Д. Шабанов, 2003) объединяют препараты, оптимизирующие высшие функции мозга как в норме, так и при различных патологиях ЦНС, в группу *ноэтиков*. Сюда относятся, помимо ноотропов, психостимуляторы и препараты, пока не относящиеся к какому-либо классу фармакологических средств, — некоторые витамины, церебральные вазодилататоры (расширяющие сосуды мозга и улучшающие мозговой кровоток), адаптогены и др.

Бельгийские исследователи, занимавшиеся производными пирролидона, как наиболее активное соединение представили 2-пирро-

лидонацетамид, на основе которого был сделан первый ноотроп пирацетам (см. рис. 3.4.), ставший классическим и эталонным. Нам он также известен под более распространённым теперь названием «ноотропил». При изучении новых ноотропных соединений и препаратов их обычно сравнивают с пирацетамом. Этот препарат улучшает память прежде всего нарушенную какими-то патогенными факторами, — судорогами, разного рода гипоксиями, травмами, угнетением белкового синтеза, алкоголизацией и различными интоксикациями, внутриутробными и ранними постнатальными патогенными воздействиями (пренатальной гипоксией в критические периоды развития плода, приёмом алкоголя во время беременности, угнетением белкового синтеза у новорождённого в критические периоды), старением и т. п., следовательно пирацетам оказывает антиамнестическое действие при самых разнообразных негативных воздействиях.

По данным многих исследователей этот препарат обладает и промнестическими свойствами, т. е. усиливает память и в норме. Он улучшает обучаемость с одной стороны при необходимости приобретения сложных навыков, а с другой при такой простой форме обучения, как привыкание (пирацетам ускоряет угашение исследовательского поведения в новой обстановке). Препарат усиливает импринтинг у цыплят, сокращая необходимое время импринтирования, т.е. минимальное время, необходимое для возникновения реакции следования. Этот ноотроп усиливает «спинальную память» у крыс, сокращая время фиксации асимметрии позы после одностороннего удаления мозжечка. Обычно такое удаление приводит к асимметрии задних конечностей. Если связь головного и спинного мозга сохраняется дольше 45 мин., т. е. отпускается время на консолидацию этой «спинальной памяти», то сохраняется и асимметрия. Если же спинной мозг отделяется от головного в течение этих 45 мин., т. е. до завершения консолидации, то асимметрия быстро проходит. Время спинальной фиксации асимметрии удлиняет стандартный амнезирующий агент — электросудорожный шок. Ноотроп укорачивает время фиксации позной асимметрии и уменьшает нарушения, вызванные электросудорожным шоком. Пирацетам активен и на различных нейронных моделях памяти. Например, регулярное подведение ацетилхолина к нейрону виноградной улитки приводит к уменьшению частоты импульсации в ответ на действие медиатора и к уменьшению амплитуды порогового ВПСП, что рассматривается как аналог привыкания на уровне отдельного нейрона. Пирацетам ускоряет развитие такого привыкания и усиливает его выраженность.

Более тщательное изучение вещества показало, что пирацетам улучшает мозговое кровообращение. Он увеличивает приток кро-

ви в мозг, не повышая артериального давления. Это обеспечивается усилением микроциркуляции за счёт расширения капилляров и улучшением гемореологических свойств крови (уменьшения возможностей тромбообразования, повышения гибкости сосудов).

Препарат может противостоять амнезии, вызванной различными гипоксиями, защищая мозг от кислородной недостаточности и токсических веществ, образующихся при ухудшении окислительно-восстановительных процессов, при нарушении так называемого «дыхания ткани мозга». Действительно, у пирацетама выявлен противогипоксический эффект. Он наблюдается на самых разных видах гипоксии. Это, в частности, может быть связано с увеличением синтеза АТФ из АДФ, которое наблюдается под воздействием этого ноотропа. Другой антигипоксический механизм пирацетама и многих других ноотропов — инактивация молекул «свободных радикалов». Эти свободные радикалы образуются при гипоксии в результате неполного окисления. Из-за своей активности они вступают во множество ненужных реакций и нарушают обмен веществ, т.е. оказываются очень токсичными (с образованием свободных радикалов связывают также старение и многие патологические процессы). Свободные радикалы повреждают биологические мембраны, на которых совершается большинство жизненно важных процессов, а ноотропы способствуют восстановлению этих мембран. Противогипоксический эффект может обеспечиваться и улучшением мозгового кровообращения.

Противогипоксический эффект считается одним из основных эффектов ноотропов, наравне с промнестическим действием. При нейрофармакологическом скрининге ноотропов прежде всего оцениваются антиамнестические и противогипоксические свойства вещества. Одно время даже предполагали, что антиамнестическое действие — результат противогипоксического, т.е. противогипоксическое действие первично: защита нервной ткани от кислородной недостаточности и повреждающего действия свободных радикалов обеспечивает сохранность функций ЦНС, в том числе и высших интегративных процессов. Однако функциональной взаимозависимости антиамнестического и противогипоксического действия не обнаружено. Многие воздействия могут одновременно ухудшать память и защищать от гипоксии.

Все эти действия могут объясняться активацией синтеза белков и РНК, улучшением утилизации глюкозы, которые обнаружены у пирацетама. К таким биохимическим эффектам обычно сводятся механизмы ноотропной активности. Сюда же относят и улучшение межполушарного взаимодействия, что проявляется в виде

увеличения амплитуды транскаллозального ответа (вызванного потенциала, возникающего в симметричной точке котралатерального полушария при электрораздражении коры; возбуждение распространяется через мозолистое тело). Выяснение ноотропных механизмов затрудняется незнанием фундаментальных механизмов памяти и других форм когнитивной деятельности. Изучение ноотропов само по себе используется для исследования психофизиологических механизмов разума, мышления, памяти.

Помимо основных, «ноотропных» эффектов, у пирацетама, как и у многих других ноотропов, имеется множество частных активностей, специфических для данного лекарственного средства. Так, у пирацетама обнаружены очень слабая психостимулирующая активность, анксиолитическое, антидепрессантное и противострессорное действие.

Необычный спектр активностей пирацетама привлёк внимание многих психофармакологов. Эффекты были необычны, но «мягки», проявлялись не у всех и требовали больших доз препарата (сотни миллиграмм). Прежде всего, более активные ноотропы стали искать среди производных пирролидона. Было создано несколько «ацетамов», например анирацетам и этирацетам, более активных, чем эталонный пирацетам: они действовали в меньших дозах и в тестах, где пирацетам был неэффективен. Некоторые из этих новых производных, например прамирацетам, нашли применение в клинике.

Поскольку основным эффектом «умных лекарств» наряду с антиамнестическим является противогипоксический, ноотропную активность стали искать и у известных антигипоксантов, и среди новых соединений, способных к такому действию. Результат поисков не заставил себя ждать — антиамнестический эффект был обнаружен у натрия оксibuтирата, формально относившегося к общим анестетикам. Это средство в отличие от пирацетама не только не вызывает слабой активации, но проявляет седативное действие и обладает более выраженным антигипоксическим эффектом. Его и применяли, прежде всего, из-за антигипоксических свойств, препятствующих развитию нарушений функций нервной системы (в том числе и когнитивных), обусловленных кислородной недостаточностью. Оксibuтират (как и транквилизаторы) может использоваться токсикоманами для получения ощущения опьянения или небольшой эйфории. После отмены развивается слабая абстиненция в виде общей слабости, бессонницы, разбитости, тревоги и раздражительности, иногда могут быть расстройства сознания.

К ноотропам относится и сама ГАМК (см. 1.3.6.), которую в этом случае всё-таки используют как лекарство в виде аминалона (гам-

ма-аминомасляной кислоты, гаммалона). Препарат плохо проходит через ГЭБ, поэтому его применяют в больших дозах (1,5–3,75 г/сутки для взрослых). При этом ноотропная активность выражена всё же относительно слабо. Данное лекарственное средство обладает также противосудорожными свойствами и, несмотря на то, что это тормозный медиатор, оказывает умеренное психостимулирующее действие.

Другие производные ГАМК более активны как ноотропы. У пантогама эффекты довольно выражены, помимо ноотропной активности есть противосудорожные, транквилизирующие и противопаркинсонические свойства. Фенильное производное ГАМК фенибут и химически близкий ему баклофен (лоресаль) используются как транквилизаторы с ноотропными свойствами или как ноотропы с транквилизирующим эффектом.

Пиритинол (пиридитол, энцефабол) также обладает противопаркинсоническим действием. У этого препарата есть слабая психостимулирующая активность и, кроме того, антидепрессивные свойства.

Глиатилин (холина альфосцерат) — один из новых ноотропов. Он относится к центральным холиномиметикам, действующим преимущественно на ЦНС. Эффективен при острых травматических поражениях мозга, старческих нарушениях психики и эмоциональных изменениях.

Один из новых отечественных ноотропов семакс представляет собой пептид из 7 аминокислот, что отразилось в названии препарата (**семь** аминокислот). Для преодоления ГЭБ его вводят интраназально. Помимо ноотропного действия он может вызывать слабое возбуждение.

К ноотропам, в принципе, можно отнести некоторые препараты растительного происхождения, тонизирующие ЦНС, такие как женьшень. Формально они относятся к лекарственным средствам, возбуждающим мозг, и чаще рассматриваются вместе с психостимуляторами (см. 3.3.11.), а не с ноотропами, или параллельно с этими классами как самостоятельную группу препаратов, активирующих нервную систему.

Несмотря на низкую токсичность и практическое отсутствие у многих ноотропов побочных эффектов, использование большинства препаратов этой группы нежелательно при заболеваниях печени и почек. В здоровом состоянии применение ноотропов для «увеличения ума» бесполезно и, судя по экспериментальным данным, может дать обратный эффект. Поскольку большинство ноотропных препаратов почти не влияют на функциональное состояние мозга, их применение не ведёт к привыканию и зависимости.

РАЗДЕЛ 4. НАРКОЛОГИЯ

В данном разделе будут рассмотрены проблемы злоупотребления различными веществами. В 2.4.4., где речь шла об особенностях повторного применения препарата, уже говорилось о возможности изменения эффекта, развития привыкания (толерантности), физической и психической зависимости и о разнице между ними, о синдроме отмены (абстинентном синдроме). Как сами эти явления, так и вещества, обладающие способностью вызывать их, способы борьбы с этими явлениями и социальные последствия, вызываемые злоупотреблением такими веществами, подробно рассматриваются наркологией, ныне самостоятельной медицинской дисциплиной. Однако вышеперечисленные явления могут рассматриваться и в психофармакологии как результат применения веществ, влияющих на психику. Психологу рано или поздно придётся столкнуться с вопросами наркотической зависимости. Проблемы наркоманий, токсикоманий, алкоголизма становятся общечеловеческими. Во многих странах эти проблемы затрагивают безопасность государств. В Российской Федерации имеется специальный закон об этом. Он был принят ещё в декабре 1997 г., но в связи с важностью вопроса регулярно пересматривался и дополнялся. Последние изменения в Федеральный закон внесены 9 мая 2005 г. Из-за такой общечеловеческой важности проблемы психологу необходимо знать основы наркологии, которые представлены ниже. Подробнее с вопросом можно ознакомиться в книгах, приведённых в списке рекомендованной литературы.

4.1. Общая наркология

Во всех странах к наркотикам относятся отрицательно, но степень этого негативного отношения различна. В одних государствах не только уничтожают посевы наркотического растения, но и расстреливают поставщиков продуктов (например, Иран). В других странах жёстко контролируют перемещение и медицинское использование всех видов наркотиков без крайних видов преследования (большинство стран, включая нашу). В третьих не преследуют за использование таких веществ в специально отведённых для этого местах (например, Голландия).

В Нидерландах продажа марихуаны не легализована, но власти, учитывая небольшой вред, закрывают глаза на её продажу в специ-

альных кафе, барах, а голландская полиция не может задержать того, кто потребляет наркотик, пока он не нарушил общественного порядка. Продажа, владение и применение марихуаны в количестве до 5 г считается не преступлением, а правонарушением. Эта страна гордится своими свободами, — политическими, религиозными, сексуальными, — поэтому не преследование курильщиков марихуаны, которые не приносят вреда остальным, для голландцев принципиально.

Наконец, есть страны-производители наркотиков, например, Афганистан, где слабые власти не в состоянии противостоять наркоиндустрии, а выращивание опиумного мака или конопли для крестьянина — единственный способ прокормить семью.

Имеется точка зрения в пользу легализации наркотиков по-скольку:

1) борьба с наркоиндустрией всегда заканчивается победой последней; страдают мелкие распространители, конкретные изготовители психоактивных веществ, а не руководители;

2) в странах, где психоактивные вещества легализованы, уровень их потребления стабилизировался;

3) легализация психоактивных веществ позволила бы контролировать их производство, сбыт, потребление, дала бы дополнительные прибыли государству в виде налогов на деятельность, всё равно сейчас существующую, но подпольно;

4) разрешение психоактивных веществ, возможно, уменьшила бы доходы занимающихся наркоиндустрией, а, значит, уменьшила бы их заинтересованность в ней и, как следствие, сократила бы их деятельность и употребление наркотиков.

4.1.1. Наркология: общие понятия

Наркология — медицинская наука, изучающая закономерности воздействия веществ, вызывающих зависимость, биологические и социальные последствия злоупотребления такими веществами и методы лечения таких зависимостей.

Раньше наркологическими проблемами занимались психиатры, наркология была частью психиатрии и изучалась в пределах этой дисциплины, а зависимости от веществ, изменяющих психику, считались нервно-психическими расстройствами. Теперь наркология — самостоятельная врачебная специализация.

Из названия дисциплины вроде бы следует, что наркологи занимаются наркотиками и спасают наркоманов. Однако эти специалисты лечат также алкоголиков и токсикоманов. Чем же различаются

между собой токсикомании, наркомании и алкоголизм? На бытовом уровне господствует представление о наркотике как о веществе, вызывающем влечение и зависимость. Однако тогда и ряд продуктов, продающихся в магазинах, следовало бы считать наркотиками. В этот список попали бы все алкогольные напитки, табак для курения в любом виде, ряд бытовых растворителей, клеи, горючее для двигателей и многие другие товары. Но мы не считаем их наркотиками. Упрощённое, «кухонное» представление о наркотиках так же отличается от официального понимания этой группы веществ, как глупые по нашему мнению люди, которых мы обзываем «идиотами» и «кретинами», от больных, страдающих идиотией или кретинизмом.

У наркотиков есть 3 основных качества, которые приняты за критерии этих веществ.

Во-первых, наркотик должен оказывать на ЦНС такое специфическое действие, которое позволяло бы человеку использовать его для себя в немедицинских целях. Это медицинский критерий.

Имеются в виду анксиолитические, седативные, психостимулирующие и т.п. свойства. Общие анестетики (см. 3.3.3.) оказывают на мозг специфическое воздействие, изменяя функциональное состояние ЦНС, но обычно эффект этого класса препаратов субъективно не ощущается именно из-за их специфического действия, из-за общей анестезии, при которой отсутствует сознание и самоощущение невозможно. Поэтому сообщений о злоупотреблениях для себя общими анестетиками мало. Их можно использовать с криминальными целями для лишения сознания кого-нибудь, но не себя.

А седативные средства, снижающие тревожность, дающие ощущение покоя, иногда сопровождаемое ощущением блаженства, могут употребляться именно для получения этих ощущений, т.е. они могут быть наркотиками. Это вещества с транквилизирующими (анксиолитическими) свойствами (см. 3.3.6.), в том числе и те препараты, где эти свойства с медицинской точки зрения рассматриваются как побочные, например, снотворные или противоэпилептические средства (см. 3.3.5.).

Конечно, с немедицинскими целями могут употребляться вещества, активирующие в мозге систему внутреннего подкрепления (например, опиоидные рецепторы в гипоталамических центрах удовольствия, моноаминергические рецепторы в зонах лимбической системы, обеспечивающих положительные эмоции) или повышающие уровень бодрствования (например, стимулирующие ретикулярную формацию).

Препараты, улучшающие мозговое кровообращение, такие как винпоцетин, безусловно оказывают специфическое действие на мозг,

в целом улучшая его функционирование, но этот эффект субъективно мало заметен, что не позволяет злоупотреблять этими лекарствами.

При немедицинском употреблении эти вещества и средства приводят к развитию зависимости, привыканию, синдрому отмены при резком прекращении приёма таких веществ или средств и к развитию влечения.

Во-вторых, такое немедицинское применение этого вещества или химического средства, которое имелось в виду в первом критерии, должно приобрести социальную значимость. Это социальный критерий.

Социальная значимость может заключаться в удалении значительных групп населения из сферы производства в связи с заболеванием наркоманией, в многочисленных правонарушениях, совершаемых на фоне действия вещества или для приобретения вещества, на которое собственных средств уже нет, в изъятии значительных финансовых средств из обычных социальных сфер (медицина, образование, наука, искусство и т. п.), в изменении здоровья нации.

В-третьих, вещество или средство должно быть включено в «Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации», принятый Правительством РФ 30 июня 1998 г. (Постановление № 681). Это юридический критерий наркотического вещества. Перечень определяет, какие средства и вещества, обладающие первыми двумя критериями, контролируются на территории РФ и какова жёсткость этого контроля. Перечень, приведённый, например, в Приложении 2 Руководства П.Д.Шабанова (2003), основывается на международных законодательствах и договорах. Этот Перечень на самом деле представляет собой не 1, а 4 Списка, в каждом из которых объединены вещества, контролируемые с разной степенью жёсткости. В Списке I раздельно перечисляются «наркотические средства» и «психотропные вещества», оборот которых в РФ запрещён в соответствии с законами РФ и с международными договорами.

В этом Списке I можно найти гашиш, героин и метамфетамин.

В Списке II раздельно перечислены наркотические средства и психотропные вещества и средства, оборот которых в РФ ограничен и которые контролируются в соответствии с законами РФ и с международными договорами.

В списке II можно встретить кодеин, кокаин и кетамин.

В Списке III приведены психотропные вещества, оборот которых в РФ ограничен, но в отношении которых допускаются исключения мер контроля в соответствии с законодательством РФ и с международными договорами.

Список III содержит, например, галотан (фторотан) и левамфетамин.

В Список IV включены вещества, используемые при изготовлении наркотических и психотропных веществ («прекурсоры»), оборот которых в РФ ограничен и в их отношении установлены меры контроля, соответствующие законодательству РФ и международным договорам.

В Списке IV содержатся, например, ацетон, серная и соляная кислоты, исключая их соли, этиловый эфир. Производство наркотика может быть разбросано по разным государствам, и из страны в страну могут перевозиться полуфабрикаты или отдельные химикаты, используемые в производстве средства. «Лаборатории» и «цеха» делают в старых сараях, квартирах, хижинах. Прекурсоры и полуфабрикаты имеют множество наименований. Поэтому обнаружить движение и производство прекурсоров и полуфабрикатов, которые в данном государстве могут быть разрешены, очень сложно.

Как видно, только третий, юридический критерий даёт право отнести вещество к группе наркотических средств. Многие вещества обладают первым, биологическим критерием. Некоторые из них, например, продукты, содержащие этиловый спирт, обладают также и вторым критерием. Многие из нас называют такие вещества и продукты наркотиками. Однако, если эти соединения не включены в «запрещающие и ограничивающие списки и перечни», их употребление и распространение не преследуется юридически, в отличие от наказания употребления и распространения веществ из «списка».

Кроме того, в официальной наркологии не принят термин «наркотик». Вещества, обладающие всеми тремя критериями, называют не наркотиками, а «наркотическими средствами». Помимо перечней наркотических средств, включённых в Списки I и II, в Списках I и III перечисляются «психотропные вещества», а в Списке II имеется перечень «психотропных препаратов». Поскольку эти психотропные вещества и препараты, как и наркотические средства, включены в списки, ограничивающие применение, хранение, распространение веществ, они также запрещены или ограничены. Психотропные препараты и вещества оказывают воздействие на ЦНС. Они вызывают привыкание и зависимость, могут влиять на различные психические процессы, (на память, эмоции, ощущения и восприятия, сознание, в том числе могут вызывать галлюцинации), на моторные функции, на функциональные состояния (могут оказывать стимулирующее и седативное действие).

Таким образом, *наркотическое средство* — это вещество или химическое средство, удовлетворяющее медицинскому, социальному

и юридическому критериям. Если вещество или средство не удовлетворяет хотя бы одному из этих критериев, оно не может быть отнесено к наркотическим веществам. Ясно, что юридический критерий главный. Конечно, вещество или средство не следует вносить в тот или иной список запрещений и ограничений, если оно не соответствует медицинскому и социальному критериям. Видимо, поэтому достаточно соответствовать третьему критерию, подразумевающему наличие и остальных двух критериев, чтобы рассматриваться как наркотическое средство.

В наркологии *психотропные вещества (средства)* — это вещества или химические средства, оказывающие негативное воздействие на психику (приводящие к зависимости, вызывающие нарушения мышления, восприятия, моторики, эмоций) и включённые в «Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров подлежащих контролю в Российской Федерации».

Из сказанного следует, что из-за нестрогости различий между наркотическими средствами и психотропными веществами и средствами они разделяются главным образом по местоположению в Списках и перечнях этих списков.

В общем понимании прекурсор — это предшественник какого-либо вещества, т.е. соединение, из которого получается это вещество или которое участвует в синтезе этого вещества. Например, противопаркинсонический препарат леводопа — прекурсор недостающего дофамина, наличие предшественника усиливает синтез медиатора (см. 3.3.7.). Именно поэтому данный препарат и применяется. Прекурсоры могут быть экзогенными, как леводопа, и эндогенными, как L-диоксифенилаланин, являющийся предшественником (а, следовательно, прекурсором) дофамина (см. 1.3.3.). В отличие от такого общего понимания термина «прекурсор» *прекурсорами* наркотических средств называют вещества, которые могут быть применены для промышленного или кустарного синтеза наркотических средств и психоактивных веществ. Помимо использования как средства для изготовления, возможно злоупотребление прекурсором с наркотическими целями. Такое вещество также может вызывать зависимость. Примерами могут быть ацетон, этиловый эфир, эфедрин.

В РФ запрещены для оборота, т.е. для изготовления, хранения, торговли, перевозки, применения, пропаганды и рекламы также *аналоги наркотических средств и психотропных веществ*. Это соединения синтетического и естественного происхождения, сходные с наркотическими и психотропными веществами по химической структуре и фармакологическому (психоактивному) действию. Эти аналоги не входят в «Перечень наркотических средств, психотроп-

ных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации» и объединены в отдельный список.

Наркотические и психотропные средства и препараты, а также их аналоги входят в группу «психоактивных веществ и средств», к которым помимо этих соединений, названных в списках, относятся также лекарственные препараты, применяемые в медицине для воздействия на нервную систему и психику. Следовательно «психоактивные вещества и средства» — более общий термин, включающий также незапрещённые вещества и лекарства.

Психоактивные вещества и средства — это химические соединения и препараты, влияющие на функции мозга, в частности на психические процессы. Многие из этих веществ не включены в ограничивающий их Перечень, а некоторые даже употребляются как лекарственные препараты.

Применение и порядок хранения и использования наркотических средств в ветеринарии определяется Министерствами здравоохранения и сельского хозяйства Российской Федерации: создаётся и утверждается список разрешённых в ветеринарии препаратов, а порядок регистрации, хранения этих веществ и даже ограничения на культивацию некоторых растений фиксируется в «Положении об использовании наркотических средств и психотропных веществ в ветеринарии».

Это «Положение» определяет собой не только список препаратов и веществ, но и правила регистрации их использования, записей в журналы учёта, а также правила шнурования этих журналов учёта. Согласно ограничениям на культивацию некоторых растений запрещено иметь некоторые из них или ограничены их количества. В частности, запрещено иметь больше двух кактусов, содержащих мескалин, больше четырёх кокаиновых кустов, более десяти побегов опийного мака, более двадцати кустов конопли и грибы, содержащие псилоцибин и псилоцин.

В РФ действует государственная монополия на любую деятельность, связанную с наркотическими и психотропными веществами и средствами. Негосударственный оборот алкогольных продуктов в России сравнительно мало ограничен, — запрещена продажа алкогольных напитков несовершеннолетним, ограничена реклама алкогольных продуктов и т.п. Но проблемы лечения алкоголизма считаются одним из приоритетных направлений практической медицины и научных исследований наряду с лечением и изучением наркоманий и токсикоманий.

Списки наркотических средств и психотропных веществ лабильны, они могут изменяться, увеличиваться и уменьшаться. Поэтому «по-

стыдный титул» наркотического или психотропного средства у вещества не вечен. Например, в случае изобретения способа нейтрализации негативных наркотических свойств у героина, вновь могут использоваться «героические» анальгетические свойства этого опиата.

В разных странах списки наркотических средств могут различаться, — то, что считается наркотиком, например, в Канаде, может не быть им в Китае, при этом сохраняя все свои биологические свойства. Конечно, из-за всепланетности проблемы наркомании государства стремятся унифицировать свои законы в этом вопросе, подписываются международные договоры. Такая унификация необходима для членства во Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, WHO). Само членство в ВОЗ позволяет рассчитывать на помощь других стран при возникновении каких-то национальных медицинских проблем, экологических катастроф, эпидемий, предвидеть и предотвращать их, идентифицировать диагностику. В отношении наркотических веществ в 1961 г. была принята «Единая конвенция о наркотических средствах», которую подписала и РФ. Такая международная унификация списков наркотических средств облегчает организацию международного контроля за производством, перевозками, торговлей, злоупотреблениями наркотических средств и лечением наркоманий.

Для унификации диагностики создана Международная Классификация Болезней (МКБ, ICD). В связи с развитием медицинской науки названия заболеваний и их классификация всё время меняются. МКБ приходится регулярно пересматривать и уточнять. Поэтому, говоря о каком-либо заболевании, о его диагностических признаках, ссылаются на МКБ и указывают № её пересмотра. С 1992 г. действует МКБ 10-го пересмотра, т. е. МКБ-10. Международная классификация — рекомендательная, она необходима для межгосударственных взаимодействий в медицинских сферах. Названия некоторых заболеваний, в том числе и связанных со злоупотреблением психоактивными средствами, в разных странах могут различаться и не совпадать с термином ВОЗ.

Например, наш отечественный простой «алкоголизм» в МКБ заменён в 1978 г. на «синдром алкогольной зависимости» (термин используется и в настоящее время), а в 1992 г. — на «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя» (раздел F10). Этот «алкогольный» раздел F10 входит в «общенаркотический» раздел F1 «Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления психоактивных веществ».

Из-за различий национальной и международной классификаций часто указывается 2 диагноза — по национальной классификации и

по МКБ. Далее при описании того или иного расстройства, вызванного злоупотреблением психоактивными средствами, будут указываться разделы МКБ-10, куда отнесены эти нарушения.

Наркомания — это заболевание, обусловленное зависимостью от наркотического или психотропного средства. В РФ «наркомания» — это диагноз, который может быть поставлен только в случае злоупотребления веществами и средствами из перечней наркотиков и психотропных веществ. Если такая же зависимость вызвана злоупотреблением каким-либо другим психоактивным веществом или средством, не внесённым в списки наркотиков и психотропных средств, то диагностируется *токсикомания*. Следовательно, токсикомания — это та же наркомания, но вызванная зависимостью от вещества, не включённого в список наркотиков. Как видно различия между наркоманиями и токсикоманиями больше юридические, чем биологические и медицинские. В будущем вещество, вызывающее токсикоманию, может быть включено в список наркотических средств и токсикоман станет наркоманом.

По данным ВОЗ «наркотизация» человечества непрерывно растёт. К концу XX — началу XXI века на планете официально числилось более 1 млрд потреблявших психоактивные вещества, среди них — 50 млн наркоманов. В Европе — около 16 млн наркоманов, преимущественно молодёжь 18—25 лет, мужчины (80%).

Как пишут В.А. Гавенко и соавторы в «Наркологии» (2003), у нас в России преобладают кустарно изготовленные наркотики, — опиаты и каннабиоиды. В последнее время стали использоваться героин, психостимуляторы, ингаляты, галлюциногены (в частности, «экстази»). Часто применяются наркотики, изготовленные из лекарств, содержащих эфедрин, — эфедроновые наркотики. Среди более обеспеченных россиян появились кокаиноманы.

Контингент кокаиноманов и токсикоманов постепенно омолаживается. Это касается как России, так и всего мира.

Применение наркотического или психотропного средства не сразу приводит к зависимости от этого вещества и, следовательно, нерегулярное, эпизодическое применение наркотических средств ещё не является болезнью, наркоманией. Людей, попробовавших наркотическое средство хотя бы раз в своей жизни, на порядок больше, чем тех, кто потерял способность обходиться без наркотического вещества, кто стал в конце концов наркоманом. Такие эпизодические злоупотребления психоактивными средствами называются не наркоманиями, а *наркотизмами* или *периодическими наркотизациями*. В российской наркологии такое злоупотребление веществами, изменяющими психическое состояние, если зависимости от этих

веществ ещё нет, называется *аддиктивным поведением* (от англ. addiction — наркомания, нехорошая привычка).

Возможно, потребление сразу нескольких наркотических средств одновременно. Если злоупотребляют двумя и больше наркотиками сразу, такая зависимость называется *полинаркоманией*, если злоупотребляют двумя и больше ненаркотиками (т. е. веществами, пока не включёнными в Перечень), то это *политоксикомания*, если же одно из применяемых средств не наркотик, то это заболевание — *осложнённая наркомания*. Чаще всего наркотик осложняется алкоголем, для снижения недомогания при синдроме отмены также очень часто прибегают к спиртному. Полинаркомании принципиально сходны с обычными наркоманиями. Быстрее всех при полинаркомании развиваются признаки зависимости, когда в качестве одного из компонентов употребляется опиат. Такая зависимость, — влечение, синдром отмены, толерантность, — проявляется с учётом всех веществ, обуславливающих её, но если среди этих средств есть опиоиды, то картина полинаркомании определяется ими.

Злоупотреблять веществом или химическим продуктом человек может не только для получения эмоционального удовольствия или подавления плохого самочувствия, развившегося вследствие синдрома отмены, но и для достижения каких-то специальных целей, например, увеличения силы и выносливости.

Коренные жители Америки, Африки, Азии до сих пор используют для этого растительные продукты, когда уходят на охоту, при длительных физических нагрузках во время сельскохозяйственных работ, во время засухи и голода, при различных религиозных отправлениях. В спорте подобные вещества применяют для достижения более высоких показателей.

Такие химические средства могут не только активизировать физиологические процессы организма, усилить обмен веществ, но и уменьшать боль, подавлять ощущение усталости, не прибавляя физических ресурсов в организме, успокаивать. Эти средства объединены в специальном списке и названы *допингами*. Помимо веществ к допингам отнесены и специальные методы.

К допингам относятся, например, большинство психостимуляторов, многие транквилизаторы, наркотические средства, гормоны, алкоголь, из методов — переливание крови, введение эритроцитов, плазмы перед соревнованиями. Допинги перечислены в Табл. 43 «Наркологии» П.Д. Шабанова (2003).

Употребление допинга запрещено в спорте. Обнаружение применения допинга ведёт к дисквалификации спортсмена. Из этого следует, что понятие «допинга», как и «наркотического средства»,

прежде всего правовое, юридическое. Вещество, метод, которые не внесены в список допингов или исключены из этого списка, допингом не являются, хотя, естественно, оказывают прежнее действие. Поэтому постоянно идёт поиск новых средств, улучшающих спортивные показатели, но ещё не внесённых в список запрещений. Для борьбы с «искусственными» спортивными победами используется расплывчатый термин «сходные вещества», в котором не указываются конкретные соединения, а указываются все вещества и способы, не включённые в запрещённый список, но используемые в качестве допингов. При регистрации применения спортсменом запрещённого, но «сходного вещества», дальнейшая судьба победы будет зависеть от искусства юриста, защищающего интересы спортсмена, команды и её владельца.

Применение спортсменом каких-то средств или методов по медицинским показаниям не запрещено и допингом не является, например, использование местных анестетиков для подавления боли при травме. Но такое применение требует специального медицинского освидетельствования и разрешения.

Выше уже несколько раз говорилось о зависимости как отличительном признаке наркотического средства, наркомании, токсикомании. Правильнее было бы говорить о «наркотической зависимости». В разделе 2.4.4. уже говорилось о зависимости как о таком специфическом изменении состояния организма в результате повторных приёмов вещества, когда это вещество становится необходимо организму, и он не в состоянии сразу обходиться без этого вещества. Такая зависимость от психоактивного вещества (в том числе от наркотического средства или психотропного вещества), приводящая к наркомании или токсикомании, и называется *наркотической зависимостью*.

В том же разделе говорилось, что психическая зависимость является раньше физической и может существовать независимо от последней. Физическая зависимость всегда сопровождается психической, но тяжелее и опасней психической зависимости. Только неудовлетворение физической зависимости приводит к развитию синдрома отмены, который может закончиться смертью. Неудовлетворение психической зависимости вызовет переживания, но не летальный исход. Признаком наркотического соединения обычно считают его способность приводить к физической зависимости. По мнению многих медиков, в том числе и наркологов, формирования психической зависимости недостаточно для наркотика. Поэтому идут споры, считать ли наркотиком некоторые средства, хроническое применение которых приводит к развитию только психической, но не физической зависимости, например, о марихуане.

Обычно повторные приёмы психоактивного вещества обусловлены стремлением снова вызвать положительные эмоции, испытанные в результате предыдущего приёма этого вещества. Постепенно может развиваться влечение к веществу. Это не просто желание вновь испытать радость, как это бывает у нас, когда мы идём в кинотеатр или в лес за грибами. Это специфическое субъективное чувство потребности именно в том веществе, к которому развилась зависимость, как это бывает у человека, испытывающего голод или жажду. Однако в отличие от естественных врождённых потребностей, необходимость в наркотическом средстве приобретённая. Её можно избежать, ни разу в жизни не применив наркотик, а избежать голода не питаясь нельзя. Такое чувство потребности в наркотическом средстве называется *влечением*.

Влечение может быть *обсессивным* и *компульсивным*. При обсессивном влечении у человека постоянно присутствует воспоминание о веществе и желание принять его, а при подготовке приёма настроение повышается в предвкушении последующих эмоциональных изменений; при невозможности приёма вещества в ближайшее время настроение ухудшается, появляется чувство неудовлетворённости. Тем не менее, человек может обходиться без вещества, заниматься какой-то деятельностью. Такое влечение подавляется какими-то сильными эмоциями. Обсессивное влечение — один из признаков психической зависимости. Оно сохраняется дольше других симптомов наркомании, может присутствовать в период ремиссии и быть причиной рецидива. Обсессивное влечение неспецифично. Оно может удовлетворяться разными наркотическими средствами, поэтому на начальной стадии наркомании (до развития физической зависимости) или во время ремиссии больной может перейти на другой наркотик.

При компульсивном влечении стремление к веществу неодолимо, что и определяет поведение человека при отсутствии с его стороны какой-либо критики и контроля этого поведения. Человек готов на всё для получения вещества, не способен заниматься ничем кроме добывания и потребления вещества, фактически он невменяем, хотя и легко управляем выдачей дозы, что может быть использовано в криминальных целях. Такое влечение бывает при физической зависимости. Оно, как и обсессивное влечение, может появляться при снижении уровня наркотика в организме перед или в самом начале абстинентного синдрома. Компульсивное влечение может быть и компонентом этого синдрома, действуя на пике его развития. Эта форма влечения может сопровождаться соматическими изменениями, например, тремором рук, избыточным потоотделением, сухостью во рту.

Часто термин «влечение» заменяется на *пристрастие* — стремление к наркотическому средству. Обычно имеется в виду стремление непреодолимое. Непреодолимость возникает при физической зависимости, что сближает пристрастие с компульсивным влечением. Различия между этими терминами нечётки — компульсивное влечение более остро и кратковременно, но точные границы не определены.

Синдром отмены — один из признаков физической зависимости. Его картина специфична для каждого наркотика. Но в любом случае это ухудшение самочувствия, субъективного и объективного состояния.

Абстинентный синдром отражает нарушение нового обмена веществ, в который для адаптации организма к постоянному действию наркотического средства это средство включено в качестве одного из звеньев. Отмена вырывает это звено из новой метаболической цепи. Это расстройство «наркотизированного» обмена веществ ощущается как синдром отмены.

Развитие синдрома проходит ряд этапов. Сначала, как сигнал о снижении концентрации наркотического средства, появляется компульсивное влечение. Затем могут ухудшиться настроение, появиться и расти раздражительность, тревога, агрессивность. Среди соматических нарушений — общее возбуждение, повышение температуры, артериального давления и частоты сердечных сокращений. Это может смениться депрессией, понижением давления и температуры тела, недомоганием и слабостью, общими признаками болезни в виде болей в мышцах различных частей тела («ломкой») и головной боли, тремора, озноба, бессонницы, поноса, тошноты и рвоты, а также признаков простуды. Нарушения могут быть столь велики, что организм может не выдержать и погибнуть, поэтому одна из первых терапевтических мер при лечении наркоманий — предупреждение или купирование абстинентного синдрома. Симптомы и динамика синдрома отмены могут очень различаться при разных наркоманиях (и разных изменениях метаболизма при включении разных наркотических средств в обмен веществ), поскольку абстинентный синдром — попытка адаптации организма к нарушенному метаболизму. Если при неупотреблении наркотического средства организм выживает, синдром отмены постепенно уменьшается. Его симптомы исчезают одновременно. Эмоциональные нарушения наблюдаются дольше.

Особенно долго сохраняется компульсивное влечение: прежде чем оно исчезнет окончательно, это влечение может многократно восстанавливаться само собой. После каждого его исчезновения

проявляется обсессивное влечение, ранее не ощущавшееся на фоне компульсивного влечения, «затенённое» им.

Тем не менее, при долгом неупотреблении психоактивного вещества влечение к нему и даже зависимость снижается и может исчезнуть. Но однократный приём этого или родственного вещества восстанавливает зависимость.

В частности, поэтому очень трудно бросить курить, когда окружающие многие курят и вокруг — табачный дым, который регулярно приходится вдыхать.

После лечения алкогольной зависимости в период ремиссии (прекращения приёма спиртных напитков, т.е. во время хотя бы временного излечения) нельзя даже присутствовать при застолье: один вид такого праздника, не говоря уже о запахе алкоголя, приводит к феномену напоминания, — пробуждается влечение, восстанавливается, по крайней мере, психическая зависимость. Лечение нужно начинать снова.

Это обусловлено тем, что в поддержании наркотической зависимости большую роль играет компонент обучения: активизация следа памяти о состоянии организма при действии наркотического соединения восстанавливает зависимость. Даже пребывание в обстановке, идентичной с той, что была в состоянии «наркотического опьянения» (см. 4.1.2.), приводит к извлечению следа памяти о наркотической зависимости и к восстановлению болезни. Именно поэтому так важна роль окружения, прежде всего семьи, в лечении зависимостей и профилактике их рецидивов.

4.1.2. Динамика развития и протекания наркотической зависимости

Если наркотическое средство вызывает какие-то приятные ощущения, то весьма вероятно, что последующие применения этого вещества будут обусловлены стремлением к воспроизведению этих приятных эмоций. Часто однократное воздействие приводит к *наркотическому опьянению* — особому состоянию психики, характеризующемуся эйфорией, т.е. приподнятым настроением, беспричинным удовольствием, ощущением радости, вседоступности и всевозможности, огромных перспектив, повышенным оптимизмом. Эйфория для каждого наркотического соединения или группы близких соединений индивидуальна. Она может характеризоваться повышением активности или покоем и блаженством, могут появляться какие-нибудь фантастические ощущения, галлюцинации,

чувство проникновения во все тайны и законы мироздания. Ощущения и восприятие внешних воздействий могут обостряться, искажаться или подавляться. Могут усиливаться или появляться новые цвета, звуки, запахи, вкусы, возникать ощущение невесомости, полёта, тепла. В состоянии наркотического опьянения часто теряется контакт с реальным окружением и человек в течение этого времени пребывает в своём иллюзорном мире. Естественные потребности обычно подавляются: снижается жажда, аппетит, половые влечения, задерживаются дефекации и мочеиспускания, исчезает ощущение боли, имевшееся до воздействия наркотического средства. Внешне человек может быть активен, но чаще он вял, находится как бы в полусонном состоянии. После завершения действия вещества обычно наступает сон, отличающийся от естественного. Лишь немногие наркотики (например, опиоиды) дают сон, после которого человек чувствует себя отдохнувшим.

Влечение и зависимость обычно не появляются сразу, после первого же применения такого вещества. Поэтому второе, третье употребление наркотического средства могут произойти через длительный отрезок времени, — недели, месяцы, — и эти применения вещества сначала будут нерегулярны.

Постепенно употребление такого соединения может войти в привычку. В конце концов повторные воздействия вещества приведут к развитию наркотической зависимости.

Н.П. Бехтерева считает, что в основе нервно-психических расстройств, в частности наркотической зависимости, заложено устойчивое патологическое состояние мозга (см. П.Д. Шабанова, 2003). Это состояние поддерживается специфической матрицей долговременной памяти, сформированной в процессе наркотизации. Поэтому в лечении наркоманий и токсикоманий такую важную роль играют различные психотерапевтические мероприятия, в частности «забывание» и «переучивание» больных (см. 4.1.4.).

Сначала будет наблюдаться зависимость психическая с обсессивным влечением. Затем из-за изменения физиологических процессов и обмена веществ организма вследствие включения наркотического средства в метаболизм возникнет зависимость физическая с компульсивным влечением. Одновременно будет развиваться привыкание, вследствие которого действие вещества в прежних дозах уже не будет вызывать эффекта и ощущение присутствия в организме наркотического средства будет отсутствовать. Для получения прежнего действия дозу этого вещества придётся повышать. Однако вскоре и удовольствие, ради которого начали принимать наркотик, исчезнет. Реактивность организма изменится. На фоне действия вещества

вместо эйфорий, блаженств, «цветных картинок» появится просто физическая комфортность, теперь уже недостижимая без наркотического средства.

Феномен привыкания, как и синдром отмены, объясняется адаптацией организма к новому обмену веществ, который изменился из-за включения в него наркотического средства. Вещество становится рядовым звеном метаболизма и перестаёт вызывать изменения, которые, по-видимому, обуславливали начальный наркотический эффект, — воздействие на эмоции, функциональное состояние и т.п.

Например, может меняться активность ферментов, метаболизирующих наркотик, что должно привести к изменению скорости его выведения (при алкоголизации в клетках печени усиливается синтез алкогольдегидрогеназы, разрушающей этиловый спирт). Может изменяться активность внутриклеточных «мишеней» наркотического средства, через которое оно реализует свой эффект (например, регулярное воздействие опиоидов уменьшает эффект цАМФ — вторичного посредника синаптической передачи в нейронах среднего мозга).

«Наркотический» метаболизм становится обычным для наркотизированного организма, а действие наркотического средства — фоном. Поэтому эффекты, вызывавшиеся веществом до развития привыкания, исчезают.

При злоупотреблении веществами, хроническое воздействие которых приводит к развитию только психической, но не физической зависимости, реактивность тоже изменяется. Это проявляется в развитии привыкания и в изменении картины наркотического эффекта (при отмене вещества возникают негативные эмоции, связанные с неудовлетворённой потребностью в веществе, а на фоне действия вещества только исчезают эти негативные эмоции и нормализуется физическое состояние, нарушенное ими, но положительные эмоции, ради которых изначально принималось вещество, уже не появляются).

Отсутствие достаточного количества вещества в организме, нарушая адаптированный метаболизм, будет вызывать синдром отмены, а присутствие наркотического средства — нормализовать состояние. Усилием воли прекратить приём наркотического средства станет практически невозможно. Больной будет вынужден злоупотреблять веществом уже не для удовольствия, а для устранения симптомов этого синдрома, для выживания. Таким образом, изменится характер опьянения и цель злоупотребления веществом: с одной стороны на фоне его действия будет достигаться не наслаждение, а нормальное физическое состояние, физиологический комфорт, будет восстанавливаться работоспособность, с другой — будет избегаться синдром отмены.

При постоянном употреблении наркотического средства чувствительность к веществу изменится настолько, а толерантность так возрастёт, что больной начнёт предупреждать синдром отмены только в дозах, которые были смертельны до начала наркотизации. Такая возросшая переносимость из-за толерантности (отсутствия защитных реакций при действии вещества в дозах, которые ранее были токсическими) — также один из главных показателей наркомании.

Чувствительность к наркотическим средствам, как и к любым другим химическим веществам, очень индивидуальна, и защитная реакция в виде тошноты, рвоты, головокружения, головной боли и т.п. у некоторых лиц может наблюдаться при первых воздействиях таких средств (например, при первых употреблениях алкоголя, курении табака, применениях опиатов) в очень малых дозах, которые большинством людей переносятся хорошо. В этом случае можно говорить о непереносимости вещества. Однако если употребление вещества продолжается, организм и в этом случае адаптируется, защитные реакции на вещество в этих малых дозах исчезают, и наступает привыкание.

При дальнейшем регулярном злоупотреблении наркотическим средством толерантность уменьшится. Минимальная достаточная доза снизится. Для достижения оптимального физического состояния будет требоваться меньшее количество вещества. Наркоман будет активен только на фоне действия соединения, а в интервалах между его приёмами будет крайне вял и депрессивен. При наличии физической зависимости синдром отмены также будет предотвращаться меньшей дозой, но сама зависимость не исчезнет.

В тех случаях, когда препарат, который может вызвать зависимость, принимается как лекарство, например, обезболивающие средства, его действие как наркотического средства может не замечаться. Только привыкание, когда основной эффект перестаёт достигаться в начальной терапевтической дозе, позволяет предполагать толерантность.

Обычно больные не знают этих тонкостей и связывают ослабление и исчезновение эффекта прописанного им лекарства с его негодностью, а лечащих врачей считают неквалифицированными. То же может быть и тогда, когда человек начинает лечиться сам, например, принимать снотворные для улучшения сна. Ослабление и исчезновение снотворного эффекта он также рассматривает как признак некачественности лекарства.

Развитие зависимости происходит незаметно, в процессе лечения этим препаратом. Человек сталкивается уже с изменённой реак-

тивностью и привыканием, когда исходный, главный эффект ослабляется или даже исчезает. Врачи знают, что многократный приём таких препаратов может привести к зависимости. Поэтому сразу такие лекарственные средства не отменяют, а снижают их дозу постепенно.

Если же пациент самостоятельно прекращает «травиться» негодным по его мнению препаратом, резкая отмена вещества может привести к абстинентному синдрому. Он не так тяжёл, как при злоупотреблениях сильными наркотическими средствами, такими как амфетамины или героин. Тем не менее, человек чувствует общее недомогание, слабость. Приём обычных в таких случаях лекарств («сердечных», «от головы», «от живота») естественно не помогают, так как организму требуется единственный конкретный препарат, к которому развилась зависимость. Чувствуя безысходность, перебрал все лекарства, человек, наконец, вновь принимает тот препарат, от которого он отказался как от неэффективной «отравы», и к своему изумлению обнаруживает, что ему стало хорошо. Больной открывает для себя, что это лекарство помогает и «от головы», и «от живота» и от всего остального, хотя предназначалось совсем для других целей. Человек начинает лечиться этим лекарством и ещё больше укрепляет зависимость.

Дальнейшие этапы развития такого заболевания принципиально сходны с описанными выше, хотя, как говорилось, каждая зависимость имеет специфические черты.

Некоторые наркологи не называют зависимость от лекарственного препарата, который использовался для лечения, наркоманией. По их мнению наркомания — это что-то постыдное, юридически наказуемое, возникающее в результате использования вещества с немедицинскими целями, т.е. при злоупотреблении наркотическим средством. Злоупотреблять можно и лекарственным препаратом, если использовать его не для лечения, а для удовольствия. В этом случае препарат станет наркотическим средством. Если же толерантность и зависимость появились в результате вынужденного применения лекарства как средства лечения, то больной не виноват в этом. Он использовал лекарство вынужденно и заболел как бы нечаяно, т.е. он не злоупотреблял веществом. В таких случаях эти наркологи применяют термин «лекарственная зависимость» и не используют термин толерантность как «наркоманический» (хотя с биологической точки зрения наркотическая зависимость не отличается от лекарственной, а снижение чувствительности к веществу при его регулярном воздействии наблюдается при развитии и наркомании, и лекарственной зависимости).

4.1.3. Диагностика зависимости

Проблема диагностики зависимости возникает, если заболевание это исходно скрыто от нарколога, если наркоман, токсикоман или алкоголик не приходит сам. Это может означать, что больной скрывает наличие у него зависимости.

Тогда проводится первичное обследование у больного в группе риска, когда он обращается за медицинской помощью по каким-то другим проблемам, в том числе психологическим и психиатрическим (однако при первичном не целенаправленном обследовании в поликлинике обычно выявляется менее половины злоупотребляющих веществами). Можно обратить внимание на следы инъекций у пациента, которые могут быть от введения веществ, на его медицинские документы — нет ли в них упоминания о принимаемых препаратах, которые могут вызвать зависимость.

Обычно люди, зависящие от вещества, импульсивны, эмоционально неустойчивы. У них в конце концов наблюдаются признаки деградации личности, деградации «Я».

Часто зависящие от вещества имеют *двойной диагноз*. Он касается как наркологических, так и психиатрических проблем, то есть он ставится, когда человек болен каким-то психическим заболеванием и одновременно страдает зависимостью от какого-то вещества. Иногда психическое расстройство у наркологического больного выявляется только при отмене психоактивного средства, которым злоупотреблял пациент. Или же снижение дозы психоактивного препарата или полная его отмена обнаруживает у психиатрического больного абстинентный синдром, свидетельствующий о зависимости. В таких ситуациях, в том числе если ранее человек не лечил психических заболеваний и зависимостей, требуется дифференциальный диагноз при совместном участии как психиатра, так и нарколога: элементы каждого конкретного синдрома отмены могут быть сходны с каким-то психическим расстройством, а для каждой зависимости эти элементы свои, и требуется различить какие нарушения связаны с психическим заболеванием, а какие с отменой психоактивного вещества. Более того, требуется ещё и определить у исходно здорового пациента, то есть у того, у кого ещё не установлено каких-либо нарушений, кто до попадания к врачу не значился больным, являются ли наблюдаемые изменения психики проявлением психического заболевания, синдрома отмены или и того, и другого. Такие больные требуют особого подхода. Психическое заболевание, по-видимому, тоже можно отнести к показателям, говорящим о большой вероятности зависимости от

химического вещества, т. е. психическое заболевание — это фактор риска зависимости (см. 4.1.5.).

В случае подозрения зависимости прежде всего можно провести опрос. При опросе чаще открываются женщины (по-видимому, из-за чувства вины употребления наркотиков).

Для общения с пациентом необходимо установить с ним «общий язык», доверительный тон. Вопросы следует задавать не прямо «в лоб», а «в обход», используя не утвердительное, а сослагательное наклонение. Например, «когда вы последний раз принимали наркотики?» вместо «принимаете ли вы наркотики?».

Много таких примеров опроса подростков приведено в 6-й главе (Р. Банерье и др.) «Наркологии» Л.С. Фридмана и др.: «Что заставило Вас снова начать курить?»; «Испытываете ли Вы потребность выкурить сигарету проснувшись утром?»; «Вы находитесь в процессе выздоровления от наркотизма?» и т. д. Приводятся вопросы скрининговых тестов RAFFT, CAGE, CAGEAID, T-ACE, CHARM, MAST, SMAST и AUDIT. Некоторые скрининговые опросы (из 2 вопросов: «У Вас возникала когда-нибудь проблема алкоголизма?» и «Когда Вы выпивали в последний раз?») позволяют выявлять заболевание у 91,5% опрошенных алкоголиков.

Там же приведено множество примеров специфических изменений поведения, внешности, деятельности различных органов и систем при использовании табака, алкоголя и различных психоактивных веществ и препаратов (Табл. 6.8.), а также косвенные свидетельства злоупотребления любыми наркотическими веществами (Табл. 6.7.).

После этого следует уже проводить анализы следов выделений интересующих нас веществ и продуктов их обмена в таких биологических жидкостях, как моча, слюна, пот и т. д.

4.1.4. Принципы лечения зависимостей от веществ

Поскольку, как уже говорилось, зависимости от разных веществ, по крайней мере от их групп, индивидуальны, конкретные методы лечения также различаются, однако есть общие принципы борьбы с зависимостями, основанные на их механизмах.

1) Прежде всего, отменяется вещество и проводится ряд мер для купирования синдрома отмены. В этот период организм очищается, укрепляется, стимулируется. Ему не дают погибнуть. Поскольку следующий этап очень длителен и «хрупок», в наших наркологических диспансерах часто доводят дело до этой стадии, спасая пациен-

та, и выпускают его «на волю», где он, конечно, вновь приобщается к веществу. Однако из-за своей витальности этот момент наиболее важен, поэтому, как правило, больной большую часть этого периода госпитализован. Необходимость закрытого помещения вызвана ещё и неспособностью больного в этот момент контролировать себя.

2) Лечение от зависимости с применением лекарственных, физиотерапевтических, психотерапевтических методов. Специфичность набора этих методов подчиняется конкретной зависимости, которую лечат.

При использовании лекарственных средств следует помнить, что некоторые из них, воздействуя на психику больных, сами опасны в отношении зависимости. Другие лекарственные препараты для снижения зависимости могут взаимодействовать с наркотиками, но оказывать какое-то опасное побочное действие.

3) Предупреждение повторной зависимости. Помимо общих укрепляющих мер — это также изменение поведения как самого больного, так и близких ему окружающих. Особенно это касается первого года после предварительного вылечивания, когда многократно возвращается компульсивное влечение.

Следует избегать ситуаций, где принимают вещество, от которого вылечили: как говорилось, стоит принять его ещё хоть раз и зависимость вернётся. Поэтому такие люди вынуждены немного изменить свой образ жизни, перестать ходить в какие-то места, на какие-то мероприятия, к кому-то в гости. Лучше даже принципиально сменить профессию, место жительства — например, город на село. Эти изменения будут своего рода психологическими факторами лечения, отвыкания от жизни с наркотиком, алкоголем.

Кроме этих 3 официальных этапов «денаркотизации» следует указать на различные общественные службы помощи зависящим от веществ. Это служба добровольного консультирования (помогает консультациями и советами тем, кто злоупотреблял и злоупотребляет веществами, а также членам их семей), коммунальная антинаркотическая и антиалкогольная служба (в неё входят социальные, медицинские работники, педагоги, юристы), общество членов семей алкоголиков (в том числе подростков и взрослых детей из семей алкоголиков), в США это анонимные алкоголики и анонимные наркоманы (товарищества выздоравливающих алкоголиков или наркоманов, объединившихся для лечения, начиная с 1930 г.).

Ж. Назаралиев (2001) описывает удачный эксперимент американцев по лечению кокаинизма. Пациентам-наркоманам платили по 10—15 долларов за день, проведённый без кокаина, помещали в ситуацию, где вещество получить было трудно. Если кто-то из нар-

команов решал вылечиться, ему предлагали присоединиться к психотерапевтической группе.

Китайский вариант принудительного лечения — непрерывная трудотерапия, когда пациент после прекращения абстинентного синдрома живёт как солдат в специальных помещениях трудового лагеря, безостановочно что-то делает. Он убирается, работает на производстве, слушает лекции, занимается гимнастикой, художественной самодеятельностью, марширует и т. д. Предполагается, что к ночи он в изнеможении заснёт. Так его обучают жить без наркотика.

В виде превентивных мер в некоторых странах, например, в Бразилии, изучение наркотических проблем включено в школьные программы. Дети осваивают их в частности через театрализованные медицинские представления. Участниками-актёрами, играющими роли наркотиков («кокаина», «алкоголя» и т. п.) и частей нервной системы («нейронов», «аксонов», «гипоталамуса» и т. п.), являются сами дети. Сюжет и исполнение учитывает возрастные особенности восприятия.

Там же преподаватель «берёт интервью» у ученика, обсуждая с ним кем он хотел бы стать, что для этого нужно и что этому может помешать. Одна из преград — наркотики и алкоголь.

Как считают бразильцы, в дальнейшем, сталкиваясь в реальной жизни с настоящим наркотиком, человек (обычно впервые это бывает с подростком) вспоминает «спектакль» и «интервью» и задумывается, что уже хорошо, а нередко и отказывается от препарата.

Отмечено, что необразованные наркоманы и токсикоманы быстрее избавляются от зависимости: они верят врачам, не переспрашивают много раз и не сомневаются, как образованные больные. По-видимому, здесь играет роль эффект плацебо.

Множество психотерапевтических способов лечения и поддержания описано в книгах, указанных в перечне литературы в конце этого учебника.

4.1.5. Факторы риска наркомании и токсикомании

Если регулярное применение психоактивных веществ, в первую очередь наркотических средств, может привести к заболеванию, даже просто к зависимости и таким образом к потере независимости, то почему люди, ещё не наркоманы и не токсикоманы, начинают использовать эти «плохие» вещества и средства? Почему их пробуют первый раз? Многие из этих веществ невкусны, как этиловый спирт, требуют привычки, как курение табака, марихуаны, гашиша. Первое примене-

ние может не принести удовольствия. Почему же эти вещества, средства применяют повторно, в третий, четвёртый раз, хотя зависимости ещё нет? С другой стороны, почему не все попробовавшие психоактивные вещества становятся зависимыми от них?

Факторы риска развития наркотической зависимости могут быть биологическими, психологическими и социальными.

Биологические факторы риска.

Один из таких факторов — наследственная предрасположенность. Это выявляется при сравнении близнецов, разделённых разными семьями и, таким образом, имеющих разное социальное окружение. У монозиготных (однойцовых) близнецов сходство по развитию алкогольной или наркотической зависимости выше, чем у гетерозиготных (разнойцовых). Предрасположенность к злоупотреблениям психоактивными веществами у приёмных детей выше, если их биологические родители — наркоманы, токсикоманы или алкоголики. С другой стороны, не выявлено связи между алкоголизмом, наркоманиями родителей и их приёмных детей.

Предполагают, что существуют гены, обуславливающие развитие тех или иных форм зависимостей от химических веществ. Обычно экспрессия этих генов приводит к избытку или дефициту каких-то веществ, связанных с механизмами эмоций. Например, алкоген, якобы ответственный за развитие алкоголизма (см. 4.2.1.). Следовательно, фактором риска является изменение эмоционального фона и те биологические особенности (например, уровень, скорость обмена соответствующего медиатора, количество синаптических рецепторов и т.п.), которые обеспечивают эти эмоциональные изменения.

С вероятностью развития зависимости коррелируют особенности метаболизма наркотика, в частности активность метаболизирующих ферментов. В качестве примера можно привести этнические различия чувствительности к этанолу в монголоидной популяции из-за различий в ферментах, метаболизирующих алкоголь (см. 4.2.1.).

Риск развития зависимости в значительной мере определяет тип нервной системы, который исходно, по-видимому, также предопределён генетически. У людей, начавших принимать психоактивные вещества, этот тип очень часто возбудимый и неустойчивый. Вероятно, к фактору риска можно отнести и слабость нервной системы.

Причиной наркологического расстройства может быть и заболевание, травма мозга. Психопатологии повышают вероятность развития зависимости, могут изменять тип нервной системы. Психические заболевания изменяют и маскируют проявление зависимости (см. 4.1.3.). Для лечения нервных и психических расстройств при-

меняются психоактивные лекарства, что само по себе рискованно. Кроме того больной может заняться самолечением, а это уже обычный фактор риска.

Заболевание печени может лишить организм полноценной дезинтоксигирующей системы, что приведёт к нарушениям и повреждениям ЦНС, а заболевание мозга в свою очередь может определить тип нервной системы, стать причиной необходимости приёма какого-то психоактивного лекарственного препарата, повысить чувствительность нервной системы к психоактивным веществам (психическое заболевание часто сопровождается зависимостью от вещества).

Причиной таких заболеваний могут быть воздействия на организм, в том числе на мозг, в процессе его развития. Это могут быть как заболевания самого младенца, так и болезни беременной и кормящей матери.

Психологические и социальные факторы риска в значительной мере определяются такими биологическими особенностями субъекта, как возраст и пол, которые во многом определяют его социальное положение:

— большинство начинает злоупотреблять психоактивными веществами в молодости, юности и даже в детстве, но не в зрелом возрасте;

— пути вовлечения в злоупотребления психоактивными средствами у лиц мужского и женского пола обычно различаются.

У людей из группы риска вызванные потенциалы мозга имеют специфическую конфигурацию.

Влияние окружающей среды, социальных и культурных факторов.

Тип нервной системы и её заболевания предопределяют характер и темперамент личности, т.е. психологические факторы риска.

Многие предполагают, что наркотики и токсины могут применяться нерегулярно, от случая к случаю. При этом зависимости от них ещё не формируется. Естественно, есть опасность перехода такого аддиктивного поведения в настоящую наркоманию или токсикоманию, но это зависит якобы только от желания потребляющего психоактивное вещество. Ошибочно считают, что достаточно захотеть применять такое вещество и усилия воли хватит, чтобы больше не злоупотреблять этим средством. Наркоманами, мол, становятся только слабаки, а наркомании и токсикомании — не болезни, а вредные привычки этих слабаков. Многие не относятся к злоупотреблению психоактивными веществами отрицательно — у этих людей есть по крайней мере знакомые, а то и друзья или родственники,

употребляющие подобные вещества. Для всех этих людей применять наркотические средства и не быть наркоманом в какой-то степени даже почётно, как бесстрашная встреча с опасностью. Для них это что-то вроде горных лыж, бокса или подводного плавания.

Такое отношение к злоупотреблению психоактивными средствами уже само по себе является социальным фактором риска развития наркотической зависимости.

Впервые психоактивным веществом могут злоупотребить:

1) для того, чтобы выделиться в группе (т. е. с целью демонстрации своей незаурядности, лихости, «крутости»);

2) наоборот, не отличаться от остальных для того, чтобы войти в группу, где применяют такие вещества (такое злоупотребление может быть главным фактором, образующим и связывающим эту группу);

В соответствующей группе населения, среди молодёжи, особенно подростков, может быть «мода» на это вещество, и не применять такое психоактивное средство в это время значить выпасть из этой части общества. Завоз и применение таких веществ в Европу и Северную Америку рассматривается как своеобразная экзотика.

В странах, где приём психоактивных средств — элемент культуры, первый приём такого вещества может произойти автоматически, например, в семье. Так, многие дети пробуют алкоголь уже в первые годы жизни, когда их на праздник усаживают вместе со взрослыми за один стол и наливают спиртное «как большим».

3) дети и подростки — для того, чтобы продемонстрировать свою взрослость, и таким образом поднять свой социальный статус;

4) с целью расположить к себе какого-то конкретного человека;

Лица женского пола начинают применять психоактивные вещества под влиянием полового партнёра.

В некоторых странах приём психоактивных веществ — элемент культуры. При встрече алкоголь, гашиш, опиум, как чай или кофе, положено предлагать собеседнику. Гость, только чтобы не обижать хозяина, может не отказаться от этого угощения.

5) для того, чтобы испытать новые ощущения, очень интересные по рассказам, в том числе стать «более умным, талантливым, психологически свободным»;

Сюда же можно отнести стремление к повышению самооценки, подавлению чувства безысходности, депрессии. Следовательно, личностные проблемы — фактор риска (тревога и страх перед будущим, неуверенность в себе, мнение, что другие дают заниженную оценку).

6) к личностным проблемам можно отнести и семейные проблемы — периодические конфликты с родителями или с одним из супругов с физическим и/или психологическим давлением;

Специфические взаимоотношения в семье должны настораживать с точки зрения наркологии. В семьях наркоманов и токсикоманов обычны пренебрежения семейными обязанностями и трата средств на наркотики. При этом члены семьи могут различными способами прикрывать больного или отворачиваться от него, «не замечать». Часто обычные, стандартные роли перераспределяются и дети, например, берут на себя обязанности за родителей, или появляется трудоголик, уходящий с головой в работу, чтобы не замечать наркологической проблемы, или появляется «заброшенный ребёнок», а «козёл отпущения» или «семейный клоун» соответственно с помощью гнева или юмора пытается отвлечь внимание от наркомана (см. Л.С. Фридмана и соавт., 2000).

7) помимо злоупотребления наркотическое средство впервые может быть применено и по медицинским показаниям;

Возможность дальнейшего развития зависимости — проблема лечащего врача или, если человек занялся самолечением, самого больного.

8) фактором риска может быть повышенная доступность к психоактивным средствам (по мнению Л.С. Фридмана и соавт. — в первую очередь медицинских работников, в том числе врачей различных специальностей!)

Эти же причины могут лежать в основе и дальнейшего применения психоактивных средств ещё до развития зависимости. Многие из причин красочно описаны Ж. Назаралиевым (см. Перечень «Дополнительной литературы»), когда он рассказывал о первых покуриваниях ими, студентами-медиками (!), высушенной конопли, т.е. чего-то вроде марихуаны.

Самолечение.

Самолечением обычно занимается не врач, не специалист, и, применяя успокаивающие или стимулирующие средства, он может и не подозревать о возможности развития зависимости. Он может обнаружить это только когда вследствие толерантности исходный лечебный эффект уменьшится или совсем исчезнет: больной, по прежнему не подозревая об уже развившейся зависимости, перестанет принимать препарат как негодный (см. 4.1.2.), что приведёт к синдрому отмены и позволит выявить зависимость. Далее больной либо начинает лечиться, либо становится наркоманом или токсикоманом.

В некоторых случаях это может произойти и без самолечения: например, после применения седативных препаратов (снотворных, успокаивающих средств), которые сами по себе каких-то радостей и эйфорий не вызывают, но приводят к зависимости. Дальнейшее

применение этих веществ обусловлено невозможностью прекращения их приёма без развития синдрома абстиненции, т.е. вещества эти продолжают принимать, чтобы устранить плохое самочувствие, возникшее из-за их резкой отмены.

Воздействие психоактивных веществ на развивающийся организм.

Если мать в период беременности или молочного выкармливания злоупотребляет психоактивным средством, у плода или младенца может развиться зависимость. Следовательно, сама по себе наркотическая зависимость матери — уже фактор риска.

Резкое прекращение воздействия вещества после родов может привести к синдрому отмены. В результате этого у родившегося организма могут возникнуть различные повреждения, повышающие возбудимость и снижающие устойчивость развивающейся нервной системы. И с этой точки зрения злоупотребление матери психоактивным средством — фактор риска общего здоровья потомства.

Возможно воздействие психоактивного вещества на динамику и кинетику развития организма как до, так и после рождения вплоть до юношеского возраста, пока органы и системы ещё не созрели окончательно. Но наиболее уязвимы пре- и ранний постнатальный периоды развития. Про тератогенность любых фармакологических средств говорилось в 2.4.2. В самостоятельное заболевание выделено патогенное воздействие этилового спирта на плод (см. 4.2.1.). Далее будет описано влияние опиоидов на внутриутробное развитие (см. 4.2.3.).

4.2. Частная наркология

В данном разделе будут рассмотрены конкретные группы веществ, вызывающих зависимости, особенности этих зависимостей и методов лечения от них.

4.2.1. Алкоголизм

Алкогольные напитки люди употребляют уже много тысяч лет. В древности их применяли для удовлетворения жажды, потому что речная и озёрная вода была инфицирована, очищать её не умели, а необходимость кипячения ещё не открыли. Изменённое состояние сознания при опьянении представлялось человеку чем-то божье-

ственным, часто напитки с этиловым спиртом принимали коллективно, во время поклонения богам. Эти напитки, их производство (виноделие) и само состояние опьянения имели собственных богов. Дети знакомились с этиловым спиртом (и, по-видимому, со способом его приготовления) в раннем детстве. Тем не менее алкоголизм как заболевание описано только в середине XVIII—XIX веков.

Следует различать это заболевание и пьянство. Пьющих людей часто «через запятую» называют и «алкоголиками», и «пьяницами». Это неверно. *Пьянство* — это регулярное потребление алкоголя в количествах, приводящих к изменению сознания, к опьянению. Часто такое применение алкоголя по самым разным поводам становится привычкой, однако прекращение приема алкоголя не обязательно приводит к абстинентному синдрому, т.е. у пьяницы может не быть физической зависимости от этилового спирта. *Алкоголизм* — это наркологическое заболевание, заключающееся в частности в физической зависимости от этанола и требующее лечения. Алкоголизм — один из видов пьянства.

ВОЗ определяет алкоголизм как болезнь с 1952 г. По этому определению «алкоголики — это такие лица, злоупотребляющие спиртными напитками, чья зависимость от алкоголя достигла такой степени, когда она вызывает значительное нарушение психических функций или оказывает вредное влияние на их физическое или психическое здоровье, их межличностные взаимоотношения, их нормальную жизнедеятельность в социальной и экономической сферах...». Такое определение недостаточно чётко, в нём нет физической зависимости и синдрома отмены после прекращения употребления алкоголя. Далее под алкоголизмом будет пониматься именно заболевание с физической зависимостью.

К безобразиям в состоянии опьянения люди всегда относились отрицательно, стремились предотвратить их, а сам алкоголизм считали несчастьем. Тем не менее выпившего человека оправдывали и оправдывают его опьянением: «он же был под шафе», «он же был пьяненький, ничего не соображал». Способность много выпить, даже опьянеть, но не потерять контроль над собой, считается признаком силы, и о ком-нибудь говорят, что он может много выпить, как о его достоинстве. Такое отношение общества к пьянству и алкоголизму не способствует избавлению от них. А алкоголиков в мире по данным ВОЗ 120 млн. человек. Мотивы употребления этанола, факторы риска те же, что и у других веществ, вызывающих зависимость. Исключением может быть возраст: алкоголизм развивается в более позднем, зрелом возрасте, а не в юности, как большинство наркоманий.

В некоторых государствах полностью запрещали спиртное. Например, в США с 1919 по 1933 гг. действовал «сухой закон» — в 26 штатах была запрещена продажа спиртных напитков. Однако такие запрещения не спасали от пьянства и алкоголизма. Спекулятивная продажа спиртного продолжалась. В странах, где алкоголь — элемент культуры, юридическим действием прекратить пьянство и алкоголизм невозможно.

В мусульманских странах этанол запрещён исламом, т. е. это элемент, отвергаемый культурой.

Среди многих азиатских народов, относящихся к монголоидной расе, употребление этого спирта не принято, по-видимому, из-за биологических причин. Как пишет Д. Мак-Дональд и соавторы (см. Учебник Л.С. Фридмана и соавт., 2000), их ферменты быстрее разрушают этанол и медленнее обезвреживают продукты его обмена.

Алкоголь метаболизируется в очень токсичный промежуточный продукт ацетальдегид ферментом алкогольдегидрогеназой (АДГ), а ацетальдегид в свою очередь превращается в ацетат ферментом альдегиддегидрогеназой (АлДГ). Имеется 2 типа АДГ: АДГ₁ превращает спирт в ацетальдегид на 30% медленнее, чем АДГ₂. Имеется также 2 типа АлДГ: АлДГ₁ — цитозольная, АлДГ₂ — митохондриальная. У многих азиатов-монголоидов преобладает АДГ₂ и у половины из них дефицит АлДГ₂. Поэтому у таких народов специфическое действие этанола, ради которого его употребляют европеоиды, продолжается меньше (больше фермента, разрушающего спирт), а токсическое действие продукта обмена начинается быстрее и продолжается дольше (не хватает детоксицирующего фермента), чем у европейцев.

Ж. Назаралиев (2001) утверждает, что у малых северных народов причина обратная: у них в организме меньше фермента, разрушающего этанол, поэтому спирт дольше задерживается в крови и больше действует на организм при той же малой дозе. Из-за этого появляется миф о аборигенах северной и особенно северо-восточной Азии, которые слишком много пьют, склонны к пьянству и алкоголизму, не умеют пить.

Классификация лиц, принимающих алкоголь.

Классификаций алкоголизма много. Их можно найти в источниках, указанных в Перечне литературы.

А.А. Портнов и И.И. Пятницкая (1971; цит. по П.Д. Шабанов, 2003) классифицируют алкоголизм по последовательным стадиям его развития. Выделены первая (начальная), или неврастеническая, вторая (средняя), или наркоманическая, и третья (исходная, от «исхода», «конца»), или энцефалопатическая, стадии.

И.В. Стрельчук (1973; цит. по П.Д. Шабанов, 2003) также выделяет три стадии алкоголизма, характеризующиеся проявлениями болезни. Это легкая (компенсированная), средняя (субкомпенсированная) и тяжелая (декомпенсированная) стадия. Один из последних вариантов этой классификации помимо тяжести клинических проявлений заболевания учитывает также форму применения алкоголя (отдельные, нерегулярные пьянки, длительные запои, постоянный прием алкоголя и т. п.), социальные последствия алкоголизации, нахождение больного в состоянии ремиссии или рецидива в момент классификации (Н.Н. Иванец, 2001; цит. по П.Д. Шабанов, 2003).

В некоторых классификациях алкоголизма выделение его отдельных форм основывается, во-первых, на особенностях алкогольной зависимости, во-вторых, на психологических, физиологических, социальных особенностях больного, в-третьих, на виде ущерба от алкоголизации (В.М. Банщиков, Ц.П. Короленко и И.В. Давыдов, 1971; Е.М. Jellinek, 1960; цит. по П.Д. Шабанов, 2003)

Одна из простейших классификаций людей, принимающих алкоголь, включает и непьющих, и пьяниц, и алкоголиков (В.В. Дунавский, 1991, В.Д. Стяжкин, 1991; цит. по П.Д. Шабанов, 2003).

Согласно этой классификации всех людей можно разделить на совершенно, никогда не принимающих спиртные напитки, на пьющих случайно и потому немного, пьющих по любому поводу и без повода и потому много, и на зависящих от этанола, не могущих без него обходиться.

Тех, кто не пьет алкоголь никогда и ни при каких условиях, называют *абстинентами*. Эти люди совсем не принимают этанол. Абстинент может никогда в жизни не попробовать спиртное или отказаться от него на каком-то этапе жизни. Чаще это люди до 20 или после 60 лет. Причины отказа от спиртных напитков: ухудшение здоровья, непереносимость напитков с этиловым спиртом, отрицательный пример ближайших родственников, религиозные мотивы.

Абстинентами можно было бы называть всех, никогда не принимавших какие-либо вещества, вызывающие зависимость. В отношении того или иного неалкогольного средства, вызывающего зависимость, абстинентами оказывается большая часть населения. Эти люди в жизни не сталкиваются с наркотиками и без специальных усилий не принимают их и остаются ненаркоманами. Получается, что любой ненаркоман — абстинент.

Алкоголь более распространен, чем наркотики или другие психоактивные вещества, во многих странах он элемент культуры и его принимает практически всё население. При этом люди не становятся ни пьяницами, ни алкоголиками. Поэтому не любой неал-

коголик — абстинент. Отказ от спиртных напитков требует усилий и активных действий. Применение термина «абстинент» для алкоголизма и пьянства точнее характеризует человека, по отношению к которому этот термин употреблён.

Иногда, тех, кто пьёт не больше 2–3 раз в год, только под влиянием ситуации и каждый раз не больше 100 мл крепкого вина (или 40 мл этилового спирта) называют относительными абстинентами, а тех, кто совсем не пьёт (о которых речь шла выше) абсолютными абстинентами. Употребляющие максимум 250 мл водки (обычно 50–150 мл) не более нескольких раз в месяц считаются пьющими случайно.

Пьянство (привычное пьянство) — ситуация, когда спиртные напитки становятся главным в жизни, а не только развлечением. С их помощью обеспечивают прилив физических сил, покой, радость, отопление, точность зрения, твёрдость руки, дружбу, радость, любовь, всё! Пьяница привык, что ему во всём помогает алкоголь, поэтому ему кажется, что без спиртного он ничего делать не может. На этой стадии потребляют по 200–500 мл водки и более по несколько раз в неделю. Пьянство можно назвать предалкоголизмом и, если близкие не помогут пьянице, он станет алкоголиком. Обычно пьяница сопротивляется этой помощи, он хочет оставаться пьющим, и его бросают.

И, наконец, алкоголизм — наркологическое заболевание, при котором у человека появляется зависимость от этанола. Эта зависимость физическая, потому что при отмене его приёма развивается абстинентный синдром.

Острая алкогольная интоксикация.

Приём этанола приводит к опьянению, т. е. к острой алкогольной интоксикации, глубина которой зависит от дозы.

Самый частый вид острой интоксикации — простое алкогольное опьянение. Для него характерно специфическое изменение поведения, по которому пьяного узнают маленькие дети. Это нарушение двигательных функций — неустойчивая походка, покачивание при ходьбе и вертикальном стоянии, потеря координации при движениях руками. Саккады глаз становятся медленнее. К нарушениям речи, видимо, можно отнести её невнятность. Часто меняется эмоциональный фон — пьяный становится беспричинно весел, агрессивен, сексуален. Пьяные могут стать болтливы. Краснеет кожа лица. В конце концов, замедляется осмысливание происходящего. Часто то, что происходило в состоянии опьянения, не запоминается.

Обычно пьют для лёгкой степени опьянения, дающей ощущение комфорта. Снижается или полностью исчезает тревожность, вызванная различными жизненными ситуациями. Такое транквилизирующее действие этилового спирта — одна из основных целей его применения. Этанол подавляет чувство страха, поэтому его раздавали на фронте во время войны и сейчас пьют «для храбрости». При таком лёгком опьянении не только улучшается настроение, появляется чувство бодрости и прилива сил, облегчаются психологические и социальные контакты. Снижается или исчезает робость и застенчивость. Пьяный часто чрезмерно говорлив. Ощущение тепла или жара обманчиво: температура регулируется хуже и теплоотдача повышена. В конце лёгкого опьянения человек обычно засыпает. Происходившее с ним во время опьянения человек не забывает и противоправных или аморальных поступков в этот отрезок времени не совершает.

При средней степени опьянения появляются отрицательные эмоции, — беспричинные обиды, недовольства, раздражения. Ухудшается способность адекватно оценивать ситуацию. Мышление замедляется, слова подбираются с трудом, часты повторы. Всё это отражается на высказываниях и поступках пьяного, иногда противоправных. Ранее покрасневшее лицо становится бледным и даже синее (появляется цианоз). Возможна тошнота и рвота. В конце среднего опьянения человек крепко засыпает. После просыпания некоторые события, происходившие в состоянии опьянения, вспоминаются нечётко, а самочувствие может быть какое-то время сниженным — тяжесть в голове, слабость.

При тяжёлой степени опьянения появляется ощущение оглушённости, звон в ушах, головокружения, может быть тошнота, рвота. Нарушен мышечный тонус, координация движений, мимика, человек выглядит обалдевшим, плохо ориентируется в обстановке и вскоре засыпает, часто на том месте где сидел, в неудобной позе. Сердечная деятельность, давление крови, температура тела снижаются. Во сне возможны непроизвольные мочеиспускания и дефекации. При таком опьянении возможны психосенсорные расстройства, иллюзии. На следующий день, проснувшись, человек не помнит, что было при тяжёлом опьянении. Ухудшения самочувствия более выражены и длительны, чем после опьянения средней степени.

Подъём содержания алкоголя в крови до 700 ммоль/л может привести к остановке дыхания и смерти.

Помимо перечисленных характерных проявлений алкогольного опьянения возможны его атипичные формы: вместо приподнятого и радостного настроения может быть злобность, раздражительность,

агрессивность и т. п. («дисфорическая» форма); может усиливаться подозрительность, обидчивость («параноидальная» форма); поведение выпившего может быть рассчитано на аудиторию, действия демонстративны, высказывания возвышенны («истерическая» форма), здесь возможна попытка суицида; настроение вместо радостного подавленное, с жалобами, возможна попытка суицида («депрессивная» форма); настроение чрезмерно повышенное и беспечное, с неуместными «озорными» поступками и шутками («маниакальная» форма); может быть двигательное раздражение, усиливающееся и переходящее в агрессию при противодействии («эпилептоидная» форма); непродолжительное радостное возбуждение переходит в сон, а затем, иногда, в кому («сомнолентная» форма); радостное настроение при незначительных воздействиях сразу меняется на злобу («эксплозивная» форма).

Кроме собственных ярких эффектов этиловый спирт потенцирует эффекты многих других нейро- и психоактивных веществ. Очень часто эти вещества, в том числе и лекарственные средства, применяются, находясь под действием алкоголя. Это чрезмерно усиливает эффект препарата, делая его токсическим и даже летальным, хотя сами по себе ни лекарственный препарат, ни этанол в применённых дозах не токсичны. Алкоголь, например, потенцирует действие транквилизаторов, противосудорожных, снотворных средств, нейролептиков, наркотических анальгетиков.

Хроническое применение алкоголя.

При регулярном приёме алкоголя применение этого вещества входит в привычку и становится необходимым элементом жизни. Причём сначала нужны не столько сами спиртные напитки, сколько процедура их приёма (вспомним ритуалы приёма алкогольных напитков в древности). Предвкушение выпивки, приготовление к ней, — изготовление и раскладывание закусок, помещение бутылок в холодное место, открывание их, — уже запускает механизм подкрепления. Часто выпивка — главное развлечение этих людей. Поэтому они пьют часто и не видят смысла бросать пить. Они начинают сами инициировать пьянки, суетятся с накрыванием стола, опережают тосты, чтобы скорее ещё раз выпить. При появлении ощущения лёгкого опьянения они продолжают процедуру приёма спиртного до тяжёлого опьянения. В конце концов у некоторых из них развивается толерантность к этанолу, и для получения прежних ощущений им нужно увеличивать дозу. Эти люди переходят к более крепким напиткам и начинают потреблять их всё в больших количествах. Толерантность увеличивается в 2—3 раза. Наступает I (начальная)

стадия алкоголизма. Она ещё трудно отделяется от пьянства, трудно диагностируется. На этой стадии ещё нет синдрома отмены.

Он появляется на II (средней) стадии алкоголизма, по нему эту стадию главным образом и диагностируют. В этой стадии постепенно теряется количественный контроль над выпитым: любое начало выпивки заканчивается полным опьянением. При этом для опьянения требуется больше спиртного, так как толерантность к нему максимальна (дозы, вызывающие тот или иной эффект, увеличиваются в 5—6 раз).

Эту неспособность опьянеть под действием больших количеств алкоголя больные приводят как свидетельство того, что они не алкоголики, свидетельство стойкости к спиртному по сравнению со здоровыми людьми, опьяневшими под действием значительно меньших доз.

На этой стадии злоупотребление спиртными напитками осуществляется уже ежедневно. Часто здесь распадаются семьи, люди теряют работу, их квалификация и способности снижаются, они получают различные взыскания. Появляются нарушения различных органов. Тем не менее, возможны периоды ремиссии, во время которых социальные дефекты сглаживаются, но любое незначительное напоминание приводит к рецидиву, возвращает болезнь.

На III (конечной) стадии алкоголизма этанол требуется постоянно. Контроль над ситуацией утрачен. Спиртное принимают в компании, в одиночку, среди случайных лиц, где попало.

Толерантность постепенно снижается: сначала уменьшается одномоментная доза, но число приёмов алкоголя остаётся высоким, затем уменьшается и суточная доза.

Эта стадия характеризуется повреждением таких внутренних органов, как печень, желудок и тонкий кишечник, поджелудочная железа, сердечно-сосудистая система, лёгкие и верхние дыхательные пути, почки, мочевыводящие пути. Обычны сексуальные нарушения. Подавлена иммунная система, поэтому непосредственной причиной смерти алкоголика часто бывают заболевания, в наше время уже редкие для непьющего человека, — воспаление лёгких, туберкулёз.

Хроническое злоупотребление алкоголем на II и III стадиях приводит к нарушениям психики. Раньше эти расстройства называли «алкогольными психозами», теперь — *металкогольными психозами*. На металкогольные их переименовали потому, что причиной их возникновения является не только непосредственное действие этилового спирта на ЦНС, но и его опосредованное влияние на ЦНС через нарушения обмена веществ и функций многих внутренних ор-

ганов. Металкогольные психозы могут быть на фоне действия этанола, а могут быть и в результате его отмены.

Наиболее известен алкогольный делирий или *белая горячка*. Это проявление синдрома отмены. Он возникает через 3–7 дней после полного прекращения приёма спиртного или резкого снижения его дозы. К ночи у этих больных растёт общее беспокойство, повышается чувствительность, особенно тактильная, потливость. Настроение изменчиво, но преобладают возбуждения — страхи, эйфории. Больной всё время находится в движении. Возможны слуховые галлюцинации. Затем появляются зрительные иллюзии вплоть до «картинок на стене», которые сохраняются при закрытии глаз. Возможны фантастические картинки. Больной плохо спит, а просыпаясь, не может отличить реальность от сновидения. Из-за этого больной дезориентирован в реальности. Он очень внушаем, — может разговаривать с отсутствующим собеседником, если их представить друг другу, читать с чистого листа бумаги, ловить несуществующих насекомых, рыбок и т.п. При надавливании на глазные яблоки больной видит то, о чём его спрашивают (симптом Липмана). Днём обычно наступает облегчение, в течение которого больной может даже работать. Психоз продолжается 3–5 дней, иногда затягивается до 10 дней. Часто «выздоровление» наступает после глубокого длительного сна, иногда оно постепенное, с ухудшением состояния на вечер и особенно на ночь. Собственное поведение во время горячки не запоминается. Кроме такого классического алкогольного психоза есть различные его варианты, отличающиеся содержанием галлюцинаций, их отсутствием, характером эмоций, возбуждения, их длительностью (продолжительный делирий продолжается от нескольких недель до нескольких месяцев). При мусситирующем (бормочущем) делирии больные отключены от окружающего мира, что-то перебирают и разглаживают пальцами, бормочут, разговаривая с кем-то. В тяжёлых случаях повышена температура, возможна смерть.

Алкогольные галлюцинозы встречаются реже, чем делирии, но тоже достаточно часто. Они, в свою очередь, могут быть острыми, подострыми и хроническими.

Острые алкогольные галлюцинозы развиваются, как и белая горячка, при отмене этанола. У больного появляются слуховые, а затем вербальные галлюцинации. «Голоса» обсуждают реальные события жизни больного в третьем лице, реже говорят с ним. Постоянная тема — осуждение его пьянства. Голоса могут спорить между собой, полностью захватывая тематику больного, не отрешённого от реальности. Возникают бредовые идеи, начинающие управлять поведением больного. Психоз проходит после глубокого сна. Длительность

психоза от нескольких часов до месяца. Возможны атипичные формы: «голоса» узнают мысли, возникают галлюцинации дополнительных модальностей (тактильные, термические, схема тела и др.).

При подострых (затяжных) галлюцинозах, длящихся 1–6 мес. (обычно 2–3 мес.), начальная картина сходна с вышеописанной для острого галлюциноза. Но затем нарушение не проходит, к нему присоединяются депрессия и бред. Больные часто подавлены, и это начинает преобладать над галлюцинациями. Многие больные критично относятся к своему состоянию и адекватно к окружающей обстановке, у них ровное настроение.

Хроническим алкогольным галлюцинозом называют такой, который длится не менее полугода. Сначала больные «разговаривают» с «голосами», осознавая их нереальность, а затем, привыкнув к ним, перестают с ними говорить. Постепенно, если этиловый спирт не потребляется на протяжении этих месяцев, голоса глохнут. Возможны дополнительные бредовые идеи, последующее снижение личности.

Алкогольные энцефалопатии бывают у алкоголиков, которые мало едят и поэтому страдают заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Энцефалопатия Гайе-Вернике характеризуется постепенно нарастающим истощением и слабостью, которые сопровождаются расстройствами сна, памяти, координации движений. Нарастают тревожно-бредовые расстройства. После оглушённости и ступора может возникнуть гиперкинез. На пике этого психоза может быть паралич глазодвигательных мышц. Среди множества вегетативных расстройств можно отметить изменение цвета кожи, — она бледнеет или становится тёмно-бурой. Больные, которых не лечат, худеют и через 2–3 месяца гибнут. Для корсаковского психоза характерна ретроградная амнезия. Возможно, из-за этого больные не интересуются текущими событиями, ситуацией. Эта энцефалопатия может продолжаться несколько лет; выраженность её снижается в случае прекращения приёма этанола. При алкогольном псевдопараличе наблюдается развитие слабоумия. Происходящая при этом потеря знаний не осознаётся.

Иногда у алкоголиков могут быть бредовые психозы в виде алкогольного бреда преследования, ревности и др. Непосредственно при опьянении могут быть патологические изменения психики, например, в эпилептоидной форме (характеризуется страхом, подозрительностью, злобой, проявляющимися в хаотичных действиях, которые заканчиваются сном) и в параноидной форме (характеризуется сумеречным сознанием, страхом и гневом, проявляющимися в действиях, иногда сложных, во время двигательного возбуждения; речь отрывочна).

Помимо металкогольных психозов у самих алкоголиков, из-за злоупотребления ими спиртным возможны различные нарушения здоровья у окружающих их людей, например, у их близких родных.

Воздействие алкоголя на развивающийся плод.

Неполезность пьянства во время беременности для здоровья будущего ребёнка известна тысячи лет, однако как самостоятельное заболевание характерные нарушения описаны в конце 60-х начале 70-х годов и названы *алкогольным синдромом плода* (АСП). Такие дети выделяются даже внешне специфическими чертами лица («лицевыми признаками») (Рис. 4.1). Это вытянутое лицо с узким лбом (возможно, из-за уменьшенного размера мозга, т. е. микроцефалии), узкая глазная щель, короткий нос, слабо выраженный губной желобок на тонкой верхней губе. У этого ребёнка задерживается рост не только головы (и головного мозга), но и всего тела, т. е. он отстаёт в физическом росте.



Рис. 4.1. Схема лица детей, страдающих «алкогольным синдромом плода» (А), и здоровых детей (Б)

Главное — это повреждение ЦНС, проявляющееся и в текущей задержке развития, и в отдалённых нарушениях когнитивных функций (задержка умственного развития, олигофрения), внимания, восприятия, моторики, особенно тонкой и сложной, замедление реакций, трудности в общении. У таких детей часты эпилепсия, заикание, истерия, нервные тики. Может быть инфантилизм с недержанием мочи. Помимо нарушений со стороны нервной системы для таких детей обычен дефицит иммунной системы, что приводит к частым инфекционным заболеваниям. Аномальное развитие других органов приводит к порокам сердца, заболеваниям лёгких, печени, половым расстройствам.

Полный набор всех признаков АСП встречается значительно реже, чем отдельные нарушения развития, вызванные алкоголем.

Поэтому заболевание стали называть **алкогольным эффектом плода**. Такой «лёгкий» АСП проявляется прежде всего в отдельных нервно-психических дефектах, в отставании интеллектуального развития. Это не всегда явно выражено сразу и выглядит как отдалённый, отставленный токсический эффект, обнаруживающийся только после появления необходимости применения высших интегративных функций мозга, если такое применение оказывается невозможным.

Тяжесть нарушений зависит от общего количества принятого спирта и от длительности алкоголизации женщины, т.е. от общей дозы этанола. Наиболее опасна первая треть беременности.

Механизмы действия алкоголя на плод до сих пор не известны. Спирт накапливается в амниотической жидкости, даже когда его уже нет в крови матери, т.е. однократно принятый этанол действует на плод дольше, чем на мать. Воздействия окружающей среды могут изменять влияния спирта на развивающийся организм, как ослаблять нарушения, так и усиливать их.

Механизмы действия этилового спирта.

Алкоголь начинает всасываться в кровь уже через слизистую рта, продолжает в пищеводе и желудке, но основная его масса всасывается в кровь в тонком кишечнике. Этанол — мощный денатуратор белков. Из-за этого он применяется для обеззараживания. Как говорилось выше, из-за антисептических свойств его, по-видимому, использовали для удовлетворения жажды. Но из-за этого же он вызывает раздражение и повреждение слизистых. Поэтому у пьющих обычны проблемы с пищеварением и с желудочно-кишечным трактом.

Этанол — весьма летучая жидкость, поэтому он испаряется и из желудка, и с выдыхаемым воздухом из лёгких. Факт употребления спиртных напитков довольно хорошо определяется по запаху, а для постоянно пьющих типичны хронические воспаления верхних дыхательных путей, обострения астмы, простудных заболеваний, характерен грубый хриловатый голос с покашливанием (как у курящих).

Этанол — высококалорийный продукт. Его даже применяют для внутривенного введения при искусственном (парентеральном) питании. Если он не успевает элиминироваться из организма, то окисляется в организме до CO_2 и H_2O с выделением большого количества тепла: этанол — один из эндогенных метаболитов энергетического цикла. Приём этого продукта извне лишь сдвигает этот цикл, ускоряет его, изменяет естественный баланс. Однако для сохранения этанол не употребляют, потому что получившееся из него

тепло быстро уходит из организма. Спирт этому даже способствует, расширяя периферические сосуды, что проявляется в покраснении кожи.

Благодаря хорошей жирорастворимости этанол легко проникает через клеточные барьеры, в частности, через ГЭБ. По-видимому, это вещество может оказывать действие на ткани, в том числе на нервную систему, влияя на состояние клеточных мембран. Согласно этой гипотезе алкоголь изменяет биофизическое состояние этих мембран, что в свою очередь изменяет функционирование клеток.

Алкоголь влияет на состояние белков, встроенных в эти мембраны, в частности, на медиаторные рецепторы нейронных мембран (например, на ГАМК-бензодиазепиновый рецепторный комплекс, глутаматные NMDA-рецепторы), что, вероятно, опосредует многие эффекты этого вещества. Показано действие этанола и на другие элементы разных медиаторных систем, например, на вторичные посредники, на нейромодуляторы. Под влиянием этанола изменяются такие системы, как дофаминовая, серотониновая, норадреналиновая, ацетилхолиновая.

Этиловый спирт действует на подкрепляющие системы мозга, например, на опиоидные.

Возможно, влечение к этанолу возникает при недостаточности энкефалинов и эндорфинов: алкоголь действует на опиоидные рецепторы как агонист, компенсируя недостаточность пептидов. При систематическом злоупотреблении спиртным количество опиоидных агонистов оказывается избыточным, синтез эндогенных пептидов подавляется за их ненужностью, а этанол ускоряет их метаболизм. Возникает алкогольная зависимость: этанол компенсирует недостающие опиоиды, поддерживая состояние комфорта, а отмена алкоголя нарушает этот комфорт.

Хроническое воздействие этанола приводит к атрофическим изменениям мозга, что является как следствием злоупотребления спирта, так и причиной вызываемых им нарушений. Уменьшается общая масса мозга, сглаживаются извилины и борозды больших полушарий, уменьшаются размеры отдельных подкорковых структур и ядер, увеличиваются желудочки, ослабляется кровоток.

Алкоголизму способствуют и усугубляют его нервно-психические заболевания, — черепно-мозговые травмы, атеросклероз сосудов мозга, неврозы, эпилепсия, психопатии, шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, олигофрения. Это, в частности, может быть связано с транквилизирующим эффектом этанола, к которому стремятся такие больные, страдающие повышенной напряженностью, раздражительностью, тоской или безразличием.

Принципы лечения алкоголизма.

Общие принципы лечения алкоголизма те же, что и при лечении других зависимостей от веществ. Если пострадавший находится под действием чрезмерного количества алкоголя, и алкоголь передозирован, то у пациента освобождают и промывают желудок. Пострадавший в этот момент может быть без сознания, в коме. Далее прежде всего ведётся борьба с синдромом отмены, проводятся укрепляющие мероприятия. Осуществляют детоксикацию организма, очищая и переливая кровь и плазму.

Параллельно проводят специфическую антиалкогольную терапию. Стремление к этанолу подавляют с помощью «условнорефлекторной» терапии. Для этого вырабатывают условно-рефлекторное отвращение к веществу, вводя после приёма алкоголя в привычной форме (30–50 мл водки, вина и т.п.) какое-нибудь рвотное средство. Такой хорошо вырабатываемый рефлекс нестойкий, и «лечение» приходится повторять.

Рвотным средством обычно служит апоморфин (0,5–1% в 0,2–1 мл, п/к) или эметин (1% в 0,02–0,05 мл, внутрь, в/м, п/к). Может быть использован экстракт или отвар баранца, чабреца. Рвотное в возрастающих от сеанса к сеансу дозах вводят после приёма пищи или хотя бы 1 л воды. Через несколько минут, когда появляется тошнота, жар, головокружение, раздражаются верхние дыхательные пути и т. п., пациенту дают понюхать, а затем выпить спиртное. Начинается рвота. 15–25 сеансов такого «лечения» осуществляют ежедневно.

Известны другие процедуры с использованием этимизола (1,5% раствор в 3 мл) или наркопсихотерапии.

Для «сенсibiliзирующей» терапии применяют средства, повышающие чувствительность организма к спиртным напиткам. Их приём становится просто невозможен.

Наиболее распространён тетурам (антабус, дисульфирам, абстинил, стопенил). Его в дозе 0,15–0,5 г применяют 20–25 дней по 1–2 раза в день. Приём 30–50 мл водки на фоне действия тетурама вызывает чувство страха и вегетативные реакции. Препарат в виде таблеток эсперала (радотера) могут имплантировать в мышцы спины, ягодиц, живота, откуда препарат медленно рассасывается, поддерживая в крови постоянный уровень.

Кроме тетурама применяют и другие соединения, повышающие чувствительность к этанолу. Это метронидазол, циамида, никотиновая кислота и другие препараты.

Для устранения психических изменений, вызванных алкоголизмом, используют практически все классы и группы психотропных средств. Все фармакотерапевтические подходы направлены на

то, чтобы помочь больному пережить состояние отмены, побороть влечение, особенно компульсивное, нормализовать психику. Для этого помимо подавления самого влечения необходимо нормализовать психику: ликвидировать психозы, судорожные припадки, преодолеть подавленное настроение, депрессию, возможную злобу и агрессивность, устранить частую психическую пассивность и заинтересовать пациента в происходящих событиях, в том числе в производственной деятельности, нормализовать сон. Улучшают мозговое кровообращение и обмен. Параллельно с нейро- и психотропными средствами применяют неспецифические очищающие и укрепляющие фармакологические препараты, — мочегонные, витамины.

Вся эта фармакотерапия играет по сути вспомогательную роль, — лекарства не вылечивают алкоголизм и не препятствуют приёму спиртных напитков, как это происходит при десенсибилизирующей терапии. Лечение помогает больному вернуться к обычной жизни, но только если он хочет этого сам. Убедить больного «перестать болеть» самая важная (и трудная) задача. Формальное спасение во время абстинентного синдрома, естественно, не вылечивает. Поэтому большое значение имеют психотерапевтические приёмы, описанные в специальной литературе. Большую роль играет окружение, семья, трудотерапия, когда больной начинает чувствовать себя способным делать что-то полезное, начинает чувствовать себя полезным, у него появляются интересы, не связанные со спиртным. Про вспомогательные социальные службы, общества, например, про товарищество «анонимных алкоголиков» говорилось в 4.1.4. Все эти психотерапевтические способы, как и укрепляющая фармакотерапия (витамины, ноотропы и т. п.), относятся уже к последнему, 3-му, профилактическому этапу лечения, направленному на предупреждение рецидивов алкоголизма. Социальная реабилитация больного является одновременно и целью, и методом лечения на этом этапе. Сюда же относятся и немедицинские действия, связанные с разъяснением в обществе вредности чрезмерного употребления спиртных напитков, борьба с традициями.

В России как само лечение от алкоголизма, так и заболевания, связанные с алкогольным опьянением или возникшие по причине такого опьянения (травмы, простуды, отравления и т.п.) не прикрываются бюллетенем. В таком случае выдаётся справка о временной нетрудоспособности, которая не оплачивается. Сама же пьянка, когда алкоголик или пьяница не лечится, не оправдывается и справкой, и это время считается прогулом. Металкогольный психоз и патологическое опьянение считаются невменяемыми состояниями, в этот период больной не способен руководить собой. Об этом выносит

заключение судебно-психиатрической экспертизы. Такой алкоголик не участвует в расследовании преступления, совершённого им же в таком состоянии. Юридические действия (акты, договоры, сделки), совершённые им в таком невменяемом состоянии, считаются недействительными.

4.2.2. Табачная зависимость (никотинизм)

Растения табака были элементом культуры американских индейцев, поэтому они поднесли сушёные листья этого растения Колумбу в качестве подарка. С середины XVI в. европейцы начали выращивать это растение у себя на континенте: первым это стал делать французский посланник в Португалии Жан Нико, которому колумбовцы прислали семена. Карл Линней при создании классификации живого мира в честь распространителя табака Ж.Нико присвоил растению название «никотин». Так же стали называть и активное вещество, которое содержится в листьях табака и ради которого употребляют это растение.

До середины XIX в. употребление табака было экзотическим занятием, принадлежащим элите. Затем это превратилось в показатель социального уровня, стало чем-то вроде «долга чести», как чтение книжек, посещение театров, произнесение в нужный момент фраз на «заграничном языке» (преимущественно французском). К табакокурению стали приобщаться женщины. В Северной Америке, где были обширные табачные плантации, белое население также жевало и нюхало табак. С XX в. курение табака, преимущественно сигарет и папирос, распространилось среди значительной части населения планеты, во многих странах стало элементом культуры (появились перекуры, курительные комнаты, правила курения).

МКБ-10 относит употребление табака в любом виде к заболеваниям: F-1.17 — к «психическим и поведенческим расстройствам в результате употребления табака».

Табак содержит множество ингредиентов, многие из которых ядовиты (есть даже синильная кислота). При курении эти ядовитые компоненты выходят в окружающую среду с дымом и отравляют находящихся рядом некурящих людей. С этим в основном связаны правила курения, запрещение курить везде и в любое время, но правила соблюдаются, как известно, не всегда и не всеми.

«Основной» дым, который вдыхает курильщик во время затяжки, химически отличается от «побочного» дыма, образующегося во всё остальное время. Побочный дым содержит больше токсических

веществ, например, оксида углерода СО. Поэтому между затяжками травятся все, кто даже случайно находится рядом и дышит этим дымом. Человек, постоянно пребывающий в курящей компании, за день пассивно вдыхает дыма как от 3 активно выкуренных сигарет.

Ощущения, возникающие при курении сигарет и папирос и при курении сигар, трубок, при жевании табака или когда его нюхают, различаются: при пероральном и особенно интраназальном воздействии эффект острее и достигается быстрее, так как никотин всасывается в кровь в более высоких концентрациях.

Табак курят преимущественно в странах с европейской культурой. Начало курения такое же, как и для начала злоупотребления другими психоактивными веществами. Первое вдыхание дыма обычно даже неприятно. Избыточное потребление курева при первых пробах приводит к отравлению, что сопровождается тошнотой, рвотой, гиперсаливацией, поносом, повышением температуры и даже полукоматозным состоянием (накуриться можно даже «до смерти»). Это может выработать непереносимость даже запаха табака или табачного дыма. Но обычно, стремясь «быть взрослыми» и войти в компанию, подростки продолжают курить и дышать сигаретным или папиросным дымом и постепенно привыкают. В дальнейшем закуривание, курение — повод для знакомства, беседы.

Курят в основном мужчины, таких на Западе больше половины. В последние десятилетия увеличивается число курящих женщин, курение рассматривается ими как показатель равенства в правах. Кроме того, для женщины сигареты, благодаря рекламе, — один из элементов косметики. Но, тем не менее, среди женщин курит пока только треть.

Постепенно у курящего начинает преобладать психотропное действие никотина. Курильщик начинает курить только для курения, даже в одиночку. При длительном перерыве без курения ему становится беспокойно, начинает «чего-то не хватать». В то же время подкрепляющим элементом помимо никотина становится сама процедура курения: жевания резинок с никотином для подавления желания курить не хватает (хотя элементов процедуры курения в виде разминания сигареты, её закуривания самих по себе также недостаточно).

Никотин — один из холиномиметиков. Он достигает мозга через 8 с после начала и начинает снижаться в ЦНС, распространяясь по другим тканям, через 20–30 мин. после прекращения курения. Его период полувыведения около 2 ч. До 90% этого амина разрушается в печени, почках и лёгких.

Никотин действует на соответствующий подтип рецепторов и в малых дозах активирует, а в больших тормозит нервную систему.

Так же он действует на нервно-мышечную передачу. Он хорошо всасывается через слизистые, поэтому применение нюхательного или жевательного табака фармакологически эффективнее, чем курительного. Но современная культура предпочитает курение. Однако и при курении разный табак из-за химических различий вызывает неодинаковые эффекты. Никотин из дыма большинства сигарет и папирос плохо проходит через слизистую рта и всасывается в основном из лёгких и немного из тонкого кишечника. Из дыма при курении сигар и трубок (как и из жевательного табака и из жевательных резинок с никотином) вещество начинает поступать в кровь уже из ротовой полости, что даёт более плавное повышение его концентрации в крови.

Никотин снижает тревогу, эмоциональное напряжение, т. е. приводит к покою. Это ощущается в частности как улучшение настроения и приток новых сил. Никотин влияет на центры внутреннего подкрепления, что у многих курильщиков и приводит к развитию зависимости. Такие эмоциональные изменения непродолжительны и вскоре требуют следующей сигареты. Тем более, что при регулярном курении может развиваться привыкание. За день курильщик выкуривает десятки сигарет.

Помимо прочего никотин усиливает биотрансформацию большинства психоактивных веществ. Их концентрация у курящего в крови меньше. Поэтому у него меньше их эффективность и требуются их большие дозы.

В конце концов, через десятки лет курения, как и при алкоголизме на последней стадии, толерантность падает. Курение становится плохо переносимым, осуществляется «по привычке», хотя неяркие признаки отмены сохраняются: курильщик становится раздражительным, с постоянным плохим самочувствием, в частности из-за проявления абстиненции с одной стороны и невозможности достаточно выкурить с другой.

Никотин, конечно, не вызывает таких психических изменений, как опиоиды, но по способности вызывать зависимость это одно из самых эффективных веществ: 80% выкуривших первую сигарету становятся курильщиками. Бросить курить усилием воли трудно, хотя, по-видимому, большинство считает, что это можно сделать в любой момент, а само курение не так пагубно, как применение героина или даже марихуаны, и мучаться, бросая курить, «ни к чему», «оно того не стоит». Действительно, известно много случаев, когда люди бросали курить. Хотя ещё больше случаев известно, когда люди этого не смогли.

Эффект отмены ощущается часа через 2 после последней сигареты. В МКБ-10 считается, что об этом свидетельствуют по крайней

мере 2 признака: появляется эмоциональная напряжённость, тревога, раздражительность, ухудшается настроение, все мысли связаны с закуриванием, при общей сонливости ухудшается внимание.

В конце концов может появиться головная боль, головокружение, утомительный кашель, озноб, запор, а во рту — язвочки. Возможно повышение аппетита и, как следствие, прибавка в весе.

Полнота появляется, во-первых, из-за прекращения активации надпочечников никотином, что ведёт к уменьшению секреции адреналина, а, следовательно, к уменьшению обмена веществ. Они вместо «сгорания» начинают откладываться в жир. Кроме того, поджелудочная железа, которую при курении тормозил адреналин, начинает выделять больше инсулина. Тот тоже способствует образованию жира из воды и углеводов. Физическая нагрузка, упражнения, рекомендуемые при отказе от курения, выполняют несколько функций: (1) способствуют очищению организма от остатков продуктов курения, (2) способствуют отвлечению от желания закурить и преодолению психологической зависимости, (3) интенсифицируют обмен в организме и предупреждают увеличение массы тела.

Во-вторых, бросивший курить обычно начинает больше есть, в частности «от скуки», чтобы чем-то занять себя, наполнить рот. Раньше он занимал себя перекурами, теперь — перекусами, чаями, кофе и т. п.

Вегетативные расстройства могут продолжаться до 2 недель, а желание закурить, т. е. психическая зависимость, сохраняется десятки лет даже при абсолютном отказе от табака и никотина. Признаки синдрома отмены обычно более выражены у женщин. Физическая зависимость возникает не у всех и не зависит от обычного количества никотина в крови.

Помимо зависимости от никотина как от психоактивного вещества, на организм действуют другие соединения, попадающие в организм из дыма. Наиболее известны канцерогены, повышающие вероятность рака лёгких, а также рта, гортани. У курящего скорее появится и рак других органов. От того, что курить, — сигарету, папиросу, трубку, сигару или самокрутку, — вероятность заболевания не зависит. Полное прекращение курения через 10 лет уравнивает шансы на онкологический диагноз у курившего и ни разу в жизни не затянувшегося ни одной сигаретой.

Курение повышает вероятность заболевания сердечно-сосудистыми заболеваниями (и смертность от них), различными болезнями дыхательных органов, особенно лёгких (вероятно, все сразу себе представляют мокрый кашель, характерный для заядлого курильщика), органов желудочно-кишечного тракта.

По-видимому, курение снижает возможность нормального деторождения: курящие женщины чаще бывают бесплодны; при зачатии у них бывают патологии беременности и выкидыши; масса родившегося ребёнка часто меньше нормы.

Для борьбы с курением используется, например, методика «никотинового затухания», когда бросающий курить потребляет в день всё меньше и меньше никотина.

Для этого выкуривается одинаковое количество сигарет со всё меньшим содержанием никотина в табаке.

По американским данным до 30% бросающих курить не возобновляют эту привычку в течение года.

Для снижения влечения к курению применяют средства введения никотина не через лёгкие, не с дымом. Предполагалось, что наличие психоактивного вещества снизит влечение к курению, постепенно угасив условный рефлекс этой процедуры (дав возможность отвыкнуть от манипуляций курения, перекуров). Затем можно будет с меньшим трудом отказаться от никотина. Кроме того, во время использования таких средств на организм курильщика и окружающих не будут действовать дым и токсичные вещества, содержащиеся в нём.

Как уже говорилось, созданы жевательные резинки с никотином. Применяются «трансдермальные» системы, например, «никотиновый пластырь». Он может раздражать кожу, и в таком случае место его прикрепления приходится постоянно менять. Как побочные эффекты могут быть ночные кошмары и бессонница.

В России для облегчения отвыкания от курения используют анабазин.

Анабазин — конкурентный агонист н-холинорецепторов, т. е. действует идентично никотину и замещает его. Это снижает влечение к курению (а в больших дозах возбуждает дыхательный центр мозга). Анабазин (по несколько раз в день) применяют в виде плёнок, приклеиваемых на десну или щеку, жевательных резинок или таблеток. Раньше с этой же целью применяли таблетки «Табекс», содержащие цититон, и «Лобесил», содержащие лобелин. Механизм их действия такой же, как и у анабазина.

Предлагаются различные воспитательные мероприятия. Во многих городах и странах запрещена прямая реклама табачных изделий, ограничено время и места, где разрешено курить. На сигаретных пачках обычно прямо так и печатают, что «курение вредит здоровью». Но это сделано мелкими буквочками, которые не заметишь, если ничего про это предупреждение не знаешь. Мужественные, волевые и сексопильные красавцы кино- и телегерои очень часто

(если не «обычно») курят, хотя статистика показывает, что обычно курение удел малообразованных и малообеспеченных людей. А литературные герои? Что делает с трубкой Холмс, рассуждая у камина об очередном заковыристом случае? А бесстрашный солдат с махоркой и самокруткой перед последней атакой? А граф Монте Кристо с кальяном в роли Жана Маре или Мистер Твистер с сигарой? Это же всё великолепная реклама очень доходного табачного бизнеса. Хотя по сообщениям печати в некоторых странах число курильщиков якобы снизилось. Этому способствовал страх перед «неизбежными» болезнями, вызванными курением, в первую очередь перед неизлечимым раком (можно быть уверенным, что обнаружение способа излечения онкологических заболеваний увеличит число курящих). Так что успешность прекращения курения зависит от самого курильщика, от твёрдости его решения бросить курить.

В США установлено, что в течение отказа от курения люди проходят 5 фаз: предварительную (1), когда человек твёрдо ещё не решил бросить курить (здесь нужно только информировать его); затем следует размышление (2), когда человек намеревается бросить курить, но всё ещё не готов сделать это; затем человек готовится (3) бросить и, наконец, следует активная (4) фаза, когда он действительно пытается бросить курить; после этого следует фаза поддержки (5).

4.2.3. Опиоиды

Эта группа веществ объединяется по способности действовать на эндогенные опиоидные рецепторы, имитируя действие опиоидных пептидов (см. 1.3.9), входящих в систему внутреннего подкрепления и обеспечивающих наши приятные эмоции. Известны как вещества растительного происхождения, активирующие эти рецепторы, так и синтетические производные «главного» опиоида морфина, который сам относится к наркотическим анальгетикам (см. 3.3.2). Помимо него среди растительных веществ этой группы известно более 20 соединений, получаемых из опиумного мака. Некоторые из них, как растительные, так и синтетические, довольно известны. Например, кодеин, фенадон, промедол значительно слабее морфина и применяются как самостоятельное лекарство или в качестве компонента комбинированного препарата. Кодеин применяют и против кашля.

Патологическое влечение к этим веществам и зависимость от них можно было бы считать эталоном, эмблемой, символом наркоманий, а героин — «главным» наркотиком. Почти во всех странах официально эти вещества находятся под контролем и их сво-

бодное изготовление, продажа, применение запрещены. Однако в некоторых странах их выращивание, изготовление сырца, других промежуточных продуктов — основная деятельность, позволяющая местному населению не умирать с голоду. Сейчас основные производители мака (и опия) Пакистан и Афганистан. Его выращивают в Иране, странах Ближнего Востока (в Лаосе, Таиланде, Бирме) и Центральной Америки (в Мексике).

Опиаты содержатся в разных частях растений, которые применялись для разных ритуальных действий, но основное количество опия получают из ещё незрелой семенной коробочки мака после опадания лепестков цветка. Коробочку надрезают, из неё выделяется несколько капель вязкой белой массы (латекса). Через несколько часов это «молочко» застывает, становится резиноподобным и коричневеет. Его-то и соскребают крестьяне. В этой смоле содержится 25 биологически активных соединений, но они составляют только общей массы. Среди веществ больше всего морфина. Имеется также кодеин. Однако принимать растительный продукт в количествах, необходимых для развития зависимости, жуя и куря опиум, трудно. Возможно, из-за этого наши предки, пользовавшиеся растительным опиумом, не знали проблем с наркоманией.

Тем не менее, у китайцев к опиуму свои счёты, они страдали от опиумной зависимости века. Как пишет Ж. Назаралиев (2001), китайские мудрецы времён Обособленных царств говорили, что «человек есть то, что он употребляет», а «потребляющие опиум теряют здоровье, разум, человеческое обличье». В XVIII—XIX веках таких «безумцев» в Китае было миллионы. Местные власти пытались ограничивать ввоз и потребление опиума. Тогда англичане стали платить за китайский чай не «чистыми» деньгами, а индийским опиумом, который получали со своих маковых плантаций в колонии-Индии. 10% доходов английской казны составляли налоги от торговли опиумом с Китаем, а значительная часть китайских чайных плантаций и чаеразвесочных фабрик принадлежала китайской государственной верхушке. Казалось бы всё ясно! Но Линь Цзэ-сюй, высший чиновник и один из китайских национальных героев XIX в., отобрал у торговцев опиумом 1200 тонн товара и публично сжёг его. Для англичан эта непокорность и независимость была чем-то вроде удара по лицу. Начались опиумные войны (1840—1842 и 1856—1860 гг.). Европейцы победили, забрали часть территории Китая, получили с него огромные контрибуции и, главное, продолжили ввоз и продажу опиума.

Возможно, чувство этого унижения объясняет отношение современных китайцев к западным европейцам и к наркотикам, из-

готовление, торговля и применение которых в КНР карается очень жёстко, вплоть до расстрела. Тем не менее, к началу XX в. почти 1/3 китайцев была наркоманами. Антинаркотическое движение стало национальным. Только крайние меры руководства КНР ликвидировали (за 3 года!) проблему: помимо очень строгих, если не жестоких, наказаний за какое-то отношение к наркоиндустрии, были уничтожены посевы мака, закрыты курильни и подверглись насильному лечению наркозависимые больные, созданы специальные «антинаркотические» военные части. И всё же наркотики, в том числе и опиум, начали появляться в южных провинциях с начала 80-х годов XX в.

В странах с европейской культурой проблемы наркотической зависимости на повестку дня поставили разработка методик химического выделения и очистки ингредиентов растительного опия и изобретение шприца с иглой для инъекций. В 1806 г. Г. Сертюнер выделил из мака основное активное вещество, которое с честь Морфея, — бога сна, одного из своих главных эффектов, — было названо морфином. Теперь можно было вводить шприцем концентрированное вещество в гораздо больших количествах. В 1874 г. О. Райт, а в 1898 г. повторно Г. Дрезер синтезировали диацетилморфин и открыли его обезболивающие свойства, которые в 10 раз превосходили эффект морфина, производным которого было это вещество. В честь таких «героических» свойств диацетилморфин был назван героином. Впоследствии оказалось, что героин лучше морфина растворяется в жирах и поэтому легче проникает через ГЭБ в мозг, где уже превращается в тот же морфин, который, оказавшись в ЦНС в большем количестве, проявляет больший эффект.

В дальнейшем выяснилось наркотическое действие опиатов, и (в США с 1914 г. после Акта Харисона) опиоиды, прежде всего морфин, стали производить, перевозить, продавать, применять только при наличии очень ограничивающих разрешений. А героин как лекарственный препарат был совсем запрещён. Хотя объединение людей против наркотиков и наркоманий началось раньше благодаря борьбе китайцев: в 1906 г. Англия была вынуждена прекратить такую выгодную опиумную торговлю, а в 1909 г. в Шанхае собралась Международная комиссия по опиуму.

В СССР мак выращивали в Средней Азии. Ж. Назаралиев (2001) пишет, что в Киргизии это делали официально с 1941 г. — из растений получали морфин для госпиталей. После Великой Отечественной войны плантации охраняли большие милицейские подразделения (по несколько сот человек), но перекупщики ухитрялись скупить у крестьян сырец за цены, в десятки раз превышающие

официальные. Только в середине 70-х наконец запретили выращивание мака и производство опиума-сырца. «Рынок» восстановил было это производство, но с 2000-ных годов его опять запретили. Однако крестьяне продолжают нелегально высаживать этот запретный цветок и продавать выращенное тайным скупщикам.

К опиоидам (опиатам), помимо морфина, относятся: героин, сильные агонисты опиоидных рецепторов фентанил (сетонил В и др.), меперидин, метадон; умеренные агонисты кодеин, пропоксифен; частичный агонист пентазоцин (лексир В, фортрал и др.), а также синтетический опиоидный анальгетик трамадол (гидрохлорид трамадола, тралган, трамангин). Большинство из них в РФ запрещены и включены в Список I (морфин, героин, метадон) или ограничены и включены в Список II (фентанил, кодеин, пентазоцин).

Помимо этих чистых препаратов употребляют самодельные наркотические средства.

Это опиум-сырец, млечный сок коробочки мака, «ханка» (отвар из маковых коробочек, в который добавляют разные химические вещества и некоторые лекарства).

Археологи на черепках глиняных сосудов в Средней Азии обнаружили следы «неомы» — напитка, который варили в этих сосудах в древние века. Следы эти помимо конопли и эфедрина содержали также опиумный мак.

Пути введения препаратов — ингаляционные (вдыхание, курение), внутрь (жуют, глотают) и инъекционные (внутримышечно, внутривенно или подкожно). У каждого конкретного наркотика (в том числе самодельного или неочищенного) свой путь введения.

Действие опиоида.

Опиумное «опьянение» проходит несколько стадий (фаз). Оно ощущается даже после приёма невысоких доз вещества. Приятное тепло волной поднимается от живота к голове, в которой заканчивается приятным толчком с лёгким зудом в кончике носа, подбородке и во лбу. Начинается особое блаженство. Мысли (все «правильные») быстро бегут, отодвигая куда-то все проблемы. Эта фаза на сленге наркоманов называется «приход». Она длится 40 с — 5 мин. и чётко выражена обычно только у начинающих.

У любого человека, как начинающего, так и заядлого наркомана, на 1-й стадии сужаются зрачки. Это — один из диагностических признаков наркотизации в данный момент.

При использовании кодеина ощущения, длящиеся до 2 ч, «смазаны». В них значительную долю составляют покраснение и зуд не только лица, но и всей верхней части тела.

У 30% людей первое воздействие наркотика неприятно: бывают головные боли, головокружения, тошнота и рвота, жар или озноб. Но если человек решается попробовать не конопляные психоактивные вещества, а опиоиды, он, обычно, продолжает принимать наркотики. Как правило, это происходит в компании, которая оказывает психологическое давление на начинающего и облегчает доступ к наркотику.

Затем наступает «кайф» или «нирвана», длящиеся 10–30 мин. Часто возникает эйфория с множеством субъективных (трудноописуемых) ощущений. Внутренний восторг сопровождается покоем и расслабленностью. «Всё без проблем». При внешней вялости и сонливости ощущения «кайфующего» мчатся, сменяя друг друга.

Исключение представляет собой кодеин, вызывающий стимуляцию в виде постоянных движений, жестикуляции, смеха, быстрой речи.

Такая активация может также свидетельствовать о плохой технической очистке опиоида.

«Кайф» сменяется 3-ей стадией — поверхностным 2–3-часовым сном, после которого ощущается небольшая депрессия.

Это снижение настроения обычно сопровождается ухудшением самочувствия. Ухудшение постепенно угасает, если ещё нет зависимости, если не возникает синдрома отмены. Поэтому фаза последствия может быть выделена как самостоятельная 4-я стадия.

При передозировке опиоида 2-я стадия довольно быстро переходит в кому, а та, при поражении дыхательных центров, в смерть. При передозировке — зрачки с булавочную головку.

Характер конкретного действия опиоида, проявления его эффекта на разных фазах «опьянения» зависит также от степени наркотической зависимости, от этапа её развития.

Развитие опиоидной зависимости.

Зависимость возникает не сразу, после первого же применения вещества, а после 4–5-го воздействия героина, 10–15-го морфина или 30-го кодеина. Это определяет регулярность приёмов вещества, а в перспективе — физическую зависимость.

Опиоидная наркомания проходит несколько этапов развития. Сначала, на 1-м этапе, возникает психическая зависимость, диктующая регулярность приёмов вещества и рост толерантности. Без наркотика появляются первые признаки синдрома отмены: настроение ухудшается, а приём наркотика восстанавливает его; обнаруживается обессивное влечение; больной мало ест и мало спит; появляется насморк с чиханием, запор и задержка мочи; на фоне «отмены» зрачки расширены.

На 2-м этапе эйфория и блаженство уже не ощущаются. После приёма вещества чувствуется энергичность, кажется, что всё легко сделать. Но длительность эффекта сокращается и из-за очень значительного повышения толерантности он достигается в дозах, превышающих исходные в несколько сот раз.

Перерыв в приёме наркотика снижает толерантность, и употребление средства в прежних дозах может привести к передозировке.

Этот этап наркомании наиболее известен: он продолжается несколько (до 10) лет. При употреблении минимальных доз очищенного вещества работоспособность, социальное и семейное положение сохраняется десятилетия, но такие случаи очень редки.

На этой стадии обнаруживается типичный синдром отмены, характерный для физической зависимости. Первые его признаки появляются через несколько часов после последнего приёма наркотика. Ощущается недомогание, раздражительность, появляются слёзы, насморк, чихания, нос закладывает.

Это может сначала (по неопытности) приниматься за простуду. Но приём наркотика устраняет её. Становится ясно, что ощущения связаны с отменой.

Затем нарушается сон. Начинают болеть мышцы конечностей, спины — это так называемая «ломка», наиболее мучительный этап. Она достигается через 1,5 суток после отмены. Больные мечутся, стонут. На фоне компульсивного влечения появляется ощущение безысходности всего. Расстраивается пищеварение, возникает что-то вроде поноса.

Это пик синдрома отмены. Он достигается на 3–5-е сутки, после чего постепенно начинает угасать. Первым восстанавливается пищеварение, дольше всего сохраняются психические нарушения. Эта стадия угашения синдрома отмены продолжается несколько недель. Иногда признаки синдрома обнаруживаются через 5 недель: прежде всего это компульсивное влечение. Относительно долго сохраняется раздражительность и подавленность, нарушения сна.

Иногда применяется более подробная классификация этапов синдрома отмены.

На 3-м этапе развития опийной наркомании средство применяется для нормализации состояния. Даже стимулирующего эффекта уже нет: на фоне вещества больной не чувствует, что он «может всё», а только, что он «что-то может», а это принципиально разные ощущения. Толерантность снижается. Для поддержания жизнедеятельности достаточно 1/8 прежней дозы. При отмене наркотика больной вял, часто вообще перестаёт двигаться. Ощущается тоска. «Простудные» симптомы и «ломка» выражены слабо. Зрачки расширены. Тело

покрывается липким потом. Могут быть опасные сердечно-сосудистые нарушения. На 2-й день возможно появление судорог. Наконец расстраивается работа кишечника. Так может продолжаться до 6 недель, а затем всё медленно исчезает в обратной последовательности. Следы синдрома наблюдаются через 1,5 месяца.

На этой стадии зависимости больные физически «стареют»: лицо сморщивается, темнеет, волосы и зубы выпадают, они худеют и выглядят истощённо, вены утолщены (в виде неровных верёвок с узлами). Страдают многие внутренние органы, и из-за этого больных сопровождают многие внутренние болезни. Нервно-психические расстройства обуславливают потерю трудоспособности из-за астении и когнитивных повреждений. Нарушается личность: всё сосредоточено только на наркотике, на его поиске (поэтому только на данном этапе, чтобы добыть препарат, больной сам обращается к врачу). Это объясняет индивидуальное психологическое сходство таких больных между собой.

Как длительность этапа развития зависимости, так и продолжительность абстинентного синдрома на каждом этапе у каждой группы наркотиков и даже у каждого препарата различны. Динамика развития зависимости во многом определяется также путём введения.

Лечение опиоидной наркомании.

Лечение острой передозировки направлено только на дезинтоксикацию и поддержание жизни больного, но не на борьбу с зависимостью. В таком состоянии больной находится без сознания, дыхание поверхностное и часто его нужно поддерживать искусственно, сердечные сокращения слабые, артериальное давление снижено, зрачки с булавочную головку. Передозировка некоторыми препаратами (меперидином, пропоксифеном, агонистами/антагонистами опиатов) может дать обратную картину, — возбуждение, припадки и тремор.

Для прекращения действия опиоида применяют, например, налоксон, антагонист вещества с аффинитетом, большим, чем у опиоида. При внутривенном введении антагонист прекращает передозировку и приводит больного в сознание за несколько секунд. Такая детоксикация называется быстрой (форсированной).

Абстиненция, которая может быть вызвана налоксоном, предотвращается α -адреноблокатором клофелином (клонидином). Введение антагониста производят при общей анестезии и искусственном дыхании. При подготовке к быстрой детоксикации, во время неё и после используют дополнительные лекарственные препараты.

Далее ведётся борьба непосредственно с наркоманией. Сначала больному помогают справиться с синдромом отмены, — сам по себе

синдром для жизни не опасен, но чрезмерно неприятен, поэтому больной может потерять контроль над поведением, а если его предоставить самому себе, он может найти и употребить новую дозу наркотика. Вследствие этого лечение обычно проводится в стационаре, хотя возможна и амбулаторная терапия.

Для борьбы с проявлениями толерантности используют необходимые лекарственные препараты, позволяющие преодолеть соответствующие нарушения.

Например, клофелин применяют для борьбы с вегетативными расстройствами, пирроксан — для снижения влечения, геминеврин и атипичный нейролептик тиаприд — для улучшения сна и подавления раздражительности, астении, болей. Предполагается терапия нейропептидами.

Использование агонистов опиоидных рецепторов (уже упоминавшийся налоксон, а также налтрексон) предотвращают действие наркотика в случае рецидива. Это не допускает возникновения или дальнейшего развития физической зависимости, но мучительное обсессивное влечение сохраняется долго. Поэтому лечение требует большого желания и воли опиомана и без дополнительных поддерживающих мероприятий, как правило, бывает неудачным.

Применяется частичный агонист опиатных рецепторов бупренорфин, который, по-видимому, благодаря своей «частичности» не воспроизводит эффект опиоида, а подавляет его, но благодаря своей агонистичности не создаёт эффекта отмены.

При борьбе с зависимостями от сильных опиоидов (морфина, героина и т. п.) стал популярен более слабый опиоид метадон. Он действует дольше обычных сильных наркотиков, до 1–1,5 суток (1). Он не даёт значительной активации или эйфории и поэтому не служит «подкреплением», как обычные наркотики, но подавляет влечение, что облегчает переживание отказа от этих средств (2). На фоне его действия сохраняется физическая работоспособность и психологическая адекватность, благодаря чему больной может во время этой стадии лечения продолжать вести обычный образ жизни (3). Кроме того, метадон менее токсичен, у него мало побочных эффектов (4). Длительность метадоновой терапии зависит от точки зрения лечащего врача и может продолжаться от нескольких недель до полугода.

После преодоления непосредственных негативных проявлений синдрома отмены наступает заключительная (и самая длительная) стадия лечения, когда больному помогают снизить влечение, облегчить отказ от наркотика и продлить ремиссию. Этот этап включает как медицинские (фармакотерапия и психотерапия), так и социальные методы лечения.

Для восстановления функций ЦНС применяют *ноэтики*, т. е. препараты, нормализующие функции мозга. Это ноотропы, психостимуляторы, актопротекторы, средства, не входящие в официальные фармакологические классы и группы, такие как витамины, адаптогены (получаемые, например, из элеутерококка, жень-шеня), пептиды и т. п.

В некоторых странах для очистки организма от остатков соединения, вызвавшего зависимость, разработана программа потения. Больные, использующие эту программу, принимают не лекарства, а витамины, и для потения занимаются физкультурой и парятся в сауне. Предполагается, что с потом из организма выходят наркотики, депонированные в жировых и соединительных тканях. Сообщают, что некоторые люди, страдавшие героиновой зависимостью (!), освободились от неё благодаря этой программе.

Для предотвращения негативных последствий абстинентного синдрома и сопровождающих его субъективных переживаний отмену вещества проводят постепенно, медленно снижая дозу изо дня в день. Однако в этом случае, хотя и нет необходимости «спасать» пациента от последствий отмены, но влечение уменьшается крайне медленно, и у больного обычно не хватает воли и желания удержаться и не принять наркотик: опиоман сам отказывается от лечения, чтобы вновь ощутить эйфорию и стимуляцию от наркотика.

Дискутируется целесообразность полного или частичного отказа от вещества. Под частичным отказом подразумевается переход на меньшие дозы того же наркотика или замена сильного опиоида на более слабый. В обоих случаях зависимость не вылечивается, но, как считают многие, приносит меньше вреда (в Великобритании и Нидерландах даже официально придерживаются «политики наименьшего вреда»).

В Швейцарии разработана программа героиновой поддержки, когда доза этого самого мощного наркотика постепенно уменьшается и больной в конце концов остаётся на минимальных количествах средства. Ремиссии в этих случаях, как утверждают, более длительные, а личность больного, да и вся его жизнь, разрушается медленнее.

В последнем случае для такой *заместительной терапии* используется метадон. Больные, применяющие это средство, реже отказываются от лечения. Их ремиссия дольше, она может продолжаться много лет. Больные, пользующиеся метадоновой поддержкой, продолжают работать, их социальное положение как правило не меняется и многие из окружающих даже не подозревают о их зависимости. Если социальное положение уже было разрушено, оно улучшается: больные находят работу, учатся, восстанавливают старые семейные

отношения или создают новые. При метадоновой поддержке не нужно стремиться снизить количество принимаемого вещества до минимума, так как чрезмерное уменьшение дозы может привести к появлению влечения и рецидиву. Метадон используется в одних странах (например, в США) и запрещён в других (например, в России).

Ж. Назаралиев (2001) предполагает, что такое неоднозначное отношение к препарату может быть связано с его происхождением. Метадон (долфин) был создан во время Второй мировой войны в качестве наркотического анальгетика в Германии, когда союзные войска отрезали её от стран-источников опиума. Ходила медико-фармакологическая легенда, что второе название препарату дали в честь фюрера, Адольфа Гитлера. Из-за этого метадон (а тем более долофин!) стеснялись использовать. На самом деле препарат получил название от понятия «дол», применяемого для оценки уровня боли. Он и сейчас помимо лечения опийной зависимости используется как анальгетик.

При психотерапии группа больных под руководством специалиста может восстанавливать опыт поддержания межличностных, коллективных, производственных взаимоотношений. В виде игры или беседы могут моделироваться различные ситуации. Правильные решения и действия поддерживаются и поощряются группой, что служит «подкреплением» таких действий, маркёром их правильности и даже нужности для окружающих. Применяется семейная и гипнотерапия, гипноз.

Для лечения от зависимостей (не только от опиоидов) в некоторых государствах используется метод с применением плацебо: больной в обстановке операционной погружается в общую анестезию и ему вводят прямой антагонист опиоидных рецепторов налтрексон. Никаких средств, реально устраняющих или хотя бы уменьшающих влечение, не применяется. Но когда больной просыпается, он, естественно, чувствует себя необычно и уверен, что больше не зависит от наркотика. Пристрастие у него было как бы «вырезано» из головы. За жизнь без наркотиков больным даже платили.

Одним из видов психотерапии можно считать трудотерапию, когда больного активно привлекают к какой-то работе. В первое время предпочтительна физическая деятельность, ощущаемая человеком, дающая физическую усталость и реальный видимый результат.

Всё это сопровождается физиотерапией в виде гимнастики, душей, бассейнов и ванн, электрофореза и т.п. Если есть специалисты, то применяют иглоукалывание.

При успешном лечении дальнейшая жизнь без опиоида во многом зависит от бывшего больного и от его окружения. Уже говорилось

раньше и ниже будет повторяться не раз, что один из обязательных психотерапевтических моментов — неповторяемость окружающей обстановки и невоспроизводимость ситуаций, в которых происходило злоупотребление наркотиками. Для этого некоторые как будто успешно вылечившиеся люди даже переезжали в другие страны, с другим климатом, культурой, языком.

Опийная зависимость в России наиболее распространена. Она самая тяжёлая, известная, но и одна из самых «дорогих». Возможно, поэтому ей заканчивается злоупотребление психоактивными веществами. А начинается всё, как правило, с более доступных в финансовом плане и менее сильных психоактивных средств, прежде всего с каннабиноидов.

4.2.4. Злоупотребление препаратами конопли

Из различных видов конопли получают психоактивные вещества — *каннабиноиды*. Не все специалисты уверены, что эти соединения способны вызывать психическую, тем более физическую зависимость. Тем не менее, «привычка» к каннабиноидам выделена в МКБ-10 в группу отдельных заболеваний F-12 и рассматривается как поведенческие расстройства. Более всего таких веществ в индийской конопле (*Cannabis indica*). Среди каннабиноидов наиболее активны каннабинолы, особенно тетрагидроканнабинолы, а среди них самым сильным является D-9-тетрагидроканнабинол (ТТК).

Нам более всего известны *марихуана*, которую делают из высушенных и размельчённых стеблей, листьев и цветов растения, и *гашиш*, представляющий собой смолу тех же растений. Из конопли делают множество и других препаратов (анаша, банг, гуаза, киф и др.), принципиально сходных с гашишем и также запрещённых в РФ.

Разные виды конопли выращивают практически на всех континентах, в странах с жарким климатом.

Сбор пыльцы этого растения описан Ч. Айтматовым в «Плахе». Ж. Назаралиев (2001) также описывает, как кого-нибудь из молодёжи всего обмазывают хлопковым маслом и тот бегаёт в гуще конопли, а её пыльца налипает на тело. Затем эту вязкую жирную смесь соскребают, готовят гашиш и фасуют по коробочкам. Во многих странах, как и в центральноазиатских странах бывшего Советского Союза, — это главный урожай, товар, позволяющий жителям существовать.

Как пишет этот нарколог, коноплю используют уже более 8000 лет. Сначала из неё делали верёвки. До середины XVIII века её

продолжали использовать для изготовления корабельных канатов и полотна, из которого шили паруса и одежду. До сих пор из конопли во Франции, Испании и Италии делают лучшие сорта бумаги.

Но в начале 2-й половины XX века эти каннабиноиды стали наиболее «знаменитыми» и как наркотики.

Например, в Колумбию коноплю завезли в XIX веке из Индии англичане. Сначала из этого растения делали верёвки, канаты и мешковину. Местные жители очень скоро обнаружили наркотические свойства конопли, но только с движением хиппи марихуана и гашиш стали выгодным товаром. Специально вывели даже особый сорт «пункто рохо» («красные кончики»). Американцы, в то время основные потребители этого препарата, называли его «colombian gold» («колумбийское золото»). Впоследствии производители марихуаны, очень разбогатевшие, перешли к производству и торговле кокаином, — марихуана стала как бы воротами для более сильных наркотиков.

Во многих странах каннабиноиды — самые дешёвые, «народные» средства. Их потребляют шофёры, полицейские, моряки, студенты, рыбаки, заключённые, солдаты, музыканты, спортсмены, бродяги, т.е. население, а более сильные препараты применяют преимущественно богатые, которых сравнительно немного.

Наркоманы называют марихуану «травкой», «сеном», «котелком», «Мэри Джейн», «чаем», «зерном», есть сорт «сканк». В меню голландского бара «Бульдог» 25 сортов каннабиноидов: «Чёрные Пальцы», «Белая Вдова», «Серебряный Туман», «Пурпурный Туман», «Афганская Власть», «Датская Звезда», «Большой Жук», «Супер-Сканк», «Северные Огни», «Спутник» и др. Гашиш называют «планом», «дурию», «грязью». Есть тайландский гашиш «Супер-Палм». Бханг или шарас — это жидкий гашиш.

По распространённости каннабиноидная зависимость занимает 2-е место в России и 1-е в мире. В мусульманских странах каннабиноиды замещают алкоголь, который запрещён религией. С употребления препаратов конопли, прежде всего марихуаны, обычно начинается приобщение к наркотикам. И здесь, в развитии наркозависимости, как и в наркоторговле, они служат как бы проводником, дверью к этим средствам.

В марихуане 0,5–4% ТГК, в гашише и других наркотиках (в «плане», «дури», «грязи») — 2,8–20% ТГК, поэтому марихуана значительно «легче», т.е. менее наркогенна.

Скорость эффекта и его длительность зависят не только от дозы, но и от пути введения и формы препарата. Его чаще всего курят, вдыхая вещество с дымом. Марихуану смешивают с табаком в определённых количествах и делают из такого табака сигарету, которая

длиннее обычных. Такая сигарета при курении сгорает косо, поэтому её называют «косяком». Гашиш курят как смолу и в виде спрессованного порошка (например, в кальянах) или в смеси с табаком.

Эти наркотики также жуют, пьют как экстракт, заваривают как чай или кофе, глотают как пилюли, едят, добавляя к выпечке. Всё это могут смешивать с другими психоактивными препаратами растительного происхождения.

Кинетика.

При курении в кровь поступает 50% поглощённого ТГК. Появляется он там уже через несколько секунд после начала курения, а максимума его концентрация достигает через 1 ч. В течение следующего часа содержание вещества в крови снижается, но психоактивные эффекты исчезают только через 7 ч после применения.

Если каннабиноиды принимаются внутрь, то наибольшая концентрация вещества достигает только 70% от той, что достигается при курении, а психоактивное действие наблюдается через 0,5—1,5 ч после употребления.

Каннабиноиды хорошо растворяются в жирах и липидах, поэтому быстро распределяются в кровяных клетках, жировой ткани и в нервной системе. Много этих веществ и в клетках печени, где каннабиноиды разрушаются. Период полувыведения у ТГК 2 дня, тем не менее, следы этого вещества можно обнаружить в жировых клетках через 3 нед. после употребления.

При длительном многократном употреблении препарата эффект часто бывает больше при использовании меньших доз, чем прежде, хотя действие каннабиноидов дозозависимо. Такой парадокс объясняется постепенным высвобождением ТГК из жировой ткани и его воздействием совместно с препаратом, только что более эффективно применённым опытным курильщиком.

Механизмы действия.

Предполагают, что психоактивное действие каннабиноидов связано с их влиянием на G-содержащие рецепторы нейронов и с угнетением некоторых биохимических систем нервных клеток.

Кроме того, обнаружено, что каннабиноиды изменяют физико-химические свойства мембран этих клеток, что может изменять реализацию ими различных функций.

Острое действие.

Первые употребления каннабиноидов могут быть неприятны, вызывать в разных ситуациях и у разных людей противоположные

эффекты, — в горле и во рту пересыхает или начинается обильное слюноотечение, может быть тошнота, головокружения, тяжесть и стеснение в груди. Только после нескольких применений появляются приятные ощущения, но и тогда радостное возбуждение долго тормозится и освобождается лишь после длительного опыта. Однако и здесь могут быть противоположные, негативные чувства.

Действие препарата чувствуется уже через несколько секунд после его употребления. В течение первых 5—10 мин. могут появиться тревога, страх. Затем всё тело медленно заполняется теплом. Возникает беспричинная радость и эйфория. Появляется желание бегать, прыгать, танцевать. Тело становится «невесомым», движения не требуют усилий. Появляется повышенная коммуникабельность, когда человек быстро и громко говорит со всеми обо всём, не договаривая фраз, не дожидаясь ответа на свои вопросы и не отвечая на вопросы формального собеседника. При этом речь может быть невнятной. Первые применения каннабиноидов, особенно марихуаны, совершаются в компании, и участники группы в этот период активно контактируют друг с другом. При этом они не замечают окружения вне группы (а впоследствии — вне себя). Высказываются фантастические и даже абсурдные идеи, которые не удивляют участников группы и приводят в восхищение самих говорящих. Повышается сенсорная чувствительность (гиперестезия): цвета кажутся ярче, звуки громче и резче. Из-за повышенной внушаемости смех, возникающий по любому поводу и без повода, «заражает» остальных участников действия. То же самое может быть и с другими эмоциями, — страхом, злобой.

Далее может нарушаться восприятие предметов, времени и даже самого себя. Человеку кажется, что он как бы раздвоен: чувствует всё «изнутри», как обычно, и в то же время наблюдает за всем и даже руководит собой «со стороны». Могут быть галлюцинации, время может ускоряться или почти останавливаться. Могут изменяться восприятия размеров, формы и соотношения частей предметов и собственного тела: на крышу высотного дома как будто можно посмотреть сверху, встав на цыпочки, но нельзя якобы открыть форточку, которая «где-то в небе»; кажется, что «огромная» ладонь волочится по полу, но не дотягивается до колена. При больших дозах, после употребления гашиша, при повышенной чувствительности помимо галлюцинаций могут быть спутанность и сумеречность сознания, агрессивность и страх.

Усиливаются влечения и желания: растёт сексуальность, агрессивность, повышается аппетит и жажда.

Наблюдаемые вегетативные изменения помимо сухости во рту — это тахикардия (учащённые сердцебиения), покраснение лица при

бледности носогубного треугольника, расширенные зрачки, которые слабо реагируют на свет.

Наибольшего эффекта препарат достигает через 0,5 ч после приёма. Действие продолжается 0,5–4 ч после марихуаны и 5–12 ч после гашиша. После этого ощущается резкий голод, а затем усталость и сон. Потом в течение 3–4 дней может быть вялость, плохое настроение и эмоциональная неустойчивость или спокойствие, ясность ума и хороший, спокойный сон. Несколько часов после употребления препарата одежда обладает сладковатым запахом. После высоких доз гашиша астеня может продолжаться 2–3 недели.

Неврологические изменения, — моторная активность, точность движений, особенно сложных, внимание, познавательные процессы и память, — сохраняются до 8 ч после употребления препарата, когда его субъективные эффекты уже не ощущаются.

Хроническое действие.

Нерегулярные применения средства в течение 3 лет могут не изменять вызываемых эффектов и не приводить к какой-либо зависимости. В этот период можно ещё самостоятельно перестать употреблять вещество. Те, кто этого не делает, переходят к алкоголю или к другим наркотикам. Часто марихуану заменяют на гашиш, и лишь затем начинают применять наркотик. При курении гашиша психическая зависимость возникает быстрее, чем при использовании марихуаны. При регулярном использовании гашиша в первое время повышаются потенция и либидо, что может быть причиной употребления препарата.

Симптомы абстинентного синдрома и другие признаки физической зависимости при отмене марихуаны обнаружить трудно.

Поэтому препарат некоторые специалисты не относят к наркотикам, а в Канаде даже предлагают использовать в психиатрии как лекарство. В Соединённых Штатах, где марихуана запрещена, её неофициально применяли для лечения некоторых групп специфических, обычно неизлечимых, больных. Лишь в 1992 г. её запретили полностью: обнаружили, что в препарате имеются канцерогены и возбудители инфекций.

И всё же обсуждается целесообразность применения ТГК или его аналогов в лекарственных средствах.

Как лечебное средство её стали использовать 5000 лет назад китайцы. О психоактивных свойствах препарата писали Геродот и Гиппократ. В XVI веке марихуана описывалась в книге о лекарственных растениях. В XIX веке ею лечили английскую королеву Викторию. Как пишет Ж. Назаралиев (2001), во 2-й половине XX века этот препарат предлагали как средство лечения в 100 источниках.

Этот нарколог рассказывает, что в Амстердаме есть музей марихуаны и гашиша. При музее сторонниками применения марихуаны для лечения, считающие её применение более безопасным, чем её неиспользование (и компаниями, выращивающими коноплю и использующими её в различных, в том числе и пищевых, товарах!), открыты Фонд марихуаны и Колледж марихуаны, где, в частности, обучают как правильно выращивать коноплю, где добывать хорошие семена, где покупать марихуану и как правильно её употреблять, например, курить. Сторонники применения этого препарата создали специальный испаритель для ингаляционного применения растения без курения, утверждая, что такой пар много безопаснее, чем дым от курения не только запрещённой марихуаны, но и разрешённого табака. Кроме того, в испарителе доза не сгорает и используется многократно, что значительно удешевляет препарат.

В Роттердаме есть что-то вроде Института медицинского использования марихуаны.

Несмотря на трудность выявления синдрома отмены марихуаны, имеются сведения о возможности обнаружения его слабых симптомов. Это нетерпеливость и раздражительность, потеря аппетита, худение, бессонница при увеличении стадии парадоксального сна, озноб и тремор. Эти расстройства могут продолжаться до 5 дней после отмены препарата.

Симптомы отмены выражены при употреблении гашиша. В течение 1-го года его применения в 3—5 раз увеличивается толерантность.

Года через полтора формируется I стадия гашишизма. Алкоголь, обычно сопровождающий гашиш, постепенно полностью вытесняется каннабиноидом. На этой стадии Начальные негативные ощущения, которые возникали при первых употреблениях препарата, не появляются. Уменьшаются вегетативные эффекты. Не ощущается изначальное тепло. Нет прежней эйфории, стремления к общению. Препарат курят уже не для дополнительных радостей, а чтобы устранить неприятную тяжесть, головную боль, общее плохое самочувствие, тоску и раздражительность, чтобы удовлетворить обессывленное влечение. Курение в одиночку — один из признаков появления психической зависимости.

На II стадии гашишизма эффект препарата продолжает изменяться: расслабление очень краткое, затем человек становится вновь собран, активен, работоспособен, весел, мышление ускорено. Однако такая активация продолжается только 1,5 ч, после чего настроение, интерес ко всему, работоспособность падают. Через 2—3 года регулярного употребления препарата появляются даже

признаки физической зависимости. Синдром отмены характеризуется ухудшением самочувствия, усталостью, учащением сердцебиений, сдавливанием в голове, стеснением в груди и затруднением дыхания, потливостью, тремором, раздражительностью, злобой, тревожностью. Всё это происходит на фоне компульсивного влечения к препарату. Максимум эти ощущения достигают через 3—7 дней после отмены гашиша и продолжаются, постепенно снижаясь, около 2—4 недель. Толерантность продолжает расти.

У некоторых заядлых курильщиков могут возникать психозы, похожие по проявлениям на параноидную шизофрению: идеи преследования, слуховые галлюцинации, апатия.

Гашиш становится единственным источником физического и психического комфорта. Все действия направляются на поиски препарата.

На заключительной, III стадии (после 10 лет регулярного злоупотребления препаратом) толерантность к гашишу падает. Действие наркотика только активирующее. Без него больной вял, безынициативен, замкнут. Эти симптомы преобладают и во время «смазанного», но затянутого синдрома отмены. Эмоции только отрицательные.

Хроническое применение препаратов конопли, в первую очередь гашиша, приводит к психическому и физическому истощению, отуплению, снижению памяти, неустойчивости внимания. Это приводит к нарушению общих правил поведения, морально этических норм, потере социальных связей. Возможно развитие «амотивационного синдрома», когда больной активно не хочет делать что-либо, требующее упорства и напряжения, — работать, учиться, соревноваться. Он утрачивает инициативу и тщеславие, выглядит ленивым и пассивным. У гашишистов чаще бывают псевдопаралитический синдром, заболевания внутренних органов (рак лёгких, бронхиты).

Марихуана может выявить или усилить проявления психических заболеваний, даже тех, которые не были известны у больного, поэтому необходимо разграничить психозы, вызванные каннабиоидами и не зависящие непосредственно от них (каннабиноидные расстройства при отмене препарата постепенно исчезают, другие нет).

Лечение поведенческих расстройств.

При лечении наркотик отменяется сразу. Возникшие при синдроме отмены отрицательные ощущения подавляют нейролептиками и антидепрессантами. Головные боли и вегетативные нарушения специалисты лечат соответствующими лекарственными средствами.

Эффекты отмены могут возникнуть не сразу или вообще отсутствовать, поэтому общего ухудшения самочувствия, сигнализирующего о синдроме, может не быть. Появляется только очень сильное желание покурить препарат. Больной может даже не догадываться, что это желание связано с отказом от каннабиноида. В этот период очень важно всё разъяснить пациенту и удержать его от употребления наркотика.

Дальнейшая поддерживающая терапия направлена на борьбу с негативными эмоциями и с обесивным влечением, т. е. на отвлечение пациента от мыслей о наркотике. Для этого используются психотерапия и фармакотерапия (применяются лекарственные препараты, корригирующие эмоциональное состояние, нормализующие деятельность ЦНС, и общеукрепляющие средства).

Лечение эффективно только если больной сам стремится к нему. Этому способствует появившееся в последнее время представление о марихуане, как о «грязном» наркотике, применяемом только «низами». Отказ от неё для подростка становится как бы делом чести. Хотя одна из причин первых употреблений «травки» — желание испытать новые ощущения, красочно описанные товарищами, и необходимость справиться с психологическими трудностями. Поэтому один из этапов и необходимых способов «лечения» каннабиноидной зависимости — это изменение образа жизни и разрыв со знакомыми, употребляющими эти препараты.

4.2.5. Злоупотребление стимулирующими средствами

Химические средства, активирующие работу организма, применяли с древнейших времён. В XX веке были синтезированы конкретные вещества, обеспечивающие такую активацию, и были созданы специальные лекарственные препараты для активации ЦНС, — психостимуляторы, о которых рассказывалось в разделе 3.3.12.

Использование этих средств довольно безопасно при одиночных применениях. Однако обычно препараты употребляют многократно, даже регулярно. А они обладают крайне «неприятным» побочным действием: уже несколько приёмов вещества приводит к зависимости. Быстрота её развития заставляет лечащего врача постоянно находиться в напряжении, следить за применением стимулятора и не позволяет использовать препарат длительно. Опасность развития зависимости, естественно, возрастает при самолечении и нетерапевтическом применении стимулятора. Это заболевание выделено в МКБ-10 как расстройство в результате употребления стимуляторов (F-15).

Стимулирующим эффектом обладает и кокаин, официально относящийся к местным анестетикам (см. 3.2.3.). Он, как и другие стимулирующие средства, вызывает эффекты, характерные для наркоманической зависимости (влечение, толерантность, синдром отмены). Конкретное проявление этих эффектов у кокаина и других психостимуляторов, лечение зависимостей принципиально сходны, поэтому часто кокаиновую наркоманию описывают совместно с зависимостями, вызываемыми другими активирующими средствами (см. П.Д. Шабанова, 2003). В данной книге кокаиновая зависимость также будет рассмотрена здесь же, в одном разделе со стимуляторами. МКБ-10 рассматривает психические и поведенческие расстройства в результате употребления кокаина в подразделе F-14.

Психологическая зависимость при злоупотреблении средствами со стимулирующим действием возникает раньше синдрома изменённой реактивности, т. е. до развития толерантности. Человеку очень хочется вновь ощутить то, что было после предыдущего применения. Однако появившееся вскоре привыкание не позволяет почувствовать прежние ощущения, хотя вынуждает постоянно наращивать дозу вещества, а, следовательно, непрерывно увеличивает расходы. Поэтому в странах с европейской культурой больной, как правило, быстро переходит на другой наркотик. В восточных и южных регионах планеты стимуляторы могут быть элементом культуры, поэтому их принимает значительная часть населения.

Пробует стимулирующие препараты обычно молодёжь обоих полов, но зависимостью страдают преимущественно лица мужского пола.

Вводят эти средства всеми возможными путями: внутрь (заваривают как чай, жуют, глотают таблетки или пилюли), ингаляционно (нюхают, дышат испарениями, курят), инъекционно (вводят внутримышечно или внутривенно). При инъекционном введении эффект ярче, но и зависимость и привыкание развиваются быстрее. Да и применение внутрь проще, чем инъекции, внутрь вещество можно принимать почти везде и в любой момент, например, на дискотеке.

Для ощущения опьяняющего действия психостимулятора требуются дозы, большие, чем при лечении этим препаратом как лекарством. Динамику острого эффекта можно разбить на стадии (см. П.Д. Шабанова, 2003). Постепенно обостряются сенсорные ощущения, изменяется проприорецепция и схема тела, нарастает чувство лёгкости и полёта (человек даже подпрыгивает, пытаясь взлететь). На коже и как бы под ней возникают необычные, но очень приятные ощущения в виде покалываний, озноба, шевеления и роста волос. Во многих случаях повышается коммуникабельность, все и всё нравится. Сознание суживается, но кажется, что мысли

стремительно летят, что всё осознаётся. Возникает множество «гениальных» идей (обычно неразумных и даже бредовых). На этой «творческой» стадии люди поют, пытаются играть на музыкальных инструментах, пляшут, пишут стихи, рисуют. Затем, по мере разрушения препарата и его выведения из организма сознание расширяется, многие сенсорные ощущения сохраняются, но становятся крайне неприятны, ощущение бодрости сменяется вялостью и тоской. В заключение возможен поверхностный сон.

Картина опьянения, выраженность и динамика зависят от конкретного препарата, от его дозы, от чувствительности употребляющего препарат к этому средству, от пути введения. Эффекты разных средств могут очень различаться: эфедрин — один из самых слабых веществ, первитин в 10 раз сильнее его, а амфетамин в 5 раз сильнее эфедрина, но в 2 раза слабее первитина.

В случае передозировки стремятся освободить организм от остатков стимулятора (вызывают рвоту, промывают желудок, очищают кровь), соответствующими лекарственными препаратами подавляют психотические нарушения, судороги, следят за температурой тела (например, в случае её чрезмерного повышения применяют охлаждающее обёртывание) и за сердечной деятельностью.

Борьба с пристрастием возможна только при участии самого пациента. Для создания такой заинтересованности, например, усиливают негативные ощущения после применения наркотика. При этом больной обязан при первом же запросе сдать мочу на анализ, а если он не сдаст или в моче будут обнаружены следы стимулятора или его метаболита, об этом тут же сообщат его работодателю или в другие подразделения, от которых зависит благополучие пациента. Важна поддержка окружающих. Для этого, в частности, в США созданы общественные организации «Анонимные наркоманы» и «Анонимные кокаионисты» (см. 4.1.4.).

Амфетаминовая и эфедроновая зависимость.

Амфетамин — синтетический аналог эфедрина, лекарства растительного происхождения, поэтому эффекты амфетамина и эфедрина принципиально сходны. В связи с этим проблемы связанные со злоупотреблением ими будут описаны в этом разделе вместе.

Эфедроновая зависимость.

Эфедрин содержится в различных видах эфедры (*Ephedra L.*), растущей в центральной и восточной Азии, — в Средней Азии, Западной Сибири, Забайкалье, на Дальнем Востоке. Китайцы описали свойства этого средства как стимулятора около 5000 лет назад. Как

и другие стимуляторы амфетаминового ряда оно действует через адренергическую систему (см. 3.3.11.). Эффект его хотя и слабее, чем у адреналина, но продолжается дольше. Эфедрин применяют при самых различных заболеваниях (см. справочник М.Д. Машковского, 2005). Однако длительно использовать его нельзя из-за быстрого привыкания.

Многим эфедрин известен как сосудосуживающий и противовоспалительный препарат, применяемый при насморках (ринитах), — вдыхание этого средства через нос или применение капель в нос освобождает дыхательные пути. Большинству из тех, кто использовал этот препарат при насморке известно также, что после нескольких употреблений эфедрин перестаёт действовать: нос «становится наркоманом» и из-за быстро развившейся толерантности не чувствует действия препарата и остаётся заложенным.

Обычно рекомендуют однократное использование этого средства. Оно само в очень малых дозах как компонент входит в состав многих других лекарств (солутана, бронхолитина, теофедрина и др.).

Наркогенные способности препарата быстро обнаружили и для злоупотребления стали применять чистый эфедрин. Заинтересованные лица около 30 лет назад изобрели более активный эфедрон, который делали из чистого эфедрина или содержащих его смесей. Эфедрон («марцефаль», «мурцовка», «мулька») включён в Перечень запрещённых средств и, следовательно, считается наркотиком. Из таких же лекарственных препаратов научились делать также метамфетамин, химически и фармакологически сходный с психостимулятором первитином (из-за высокой токсичности первитин был снят с производства), а затем и сам первитин. Простота изготовления и относительная доступность и дешевизна прекурсоров (средств, из которого делают наркотик) обеспечила популярность эфедроновой наркомании — в РФ по распространённости она уступает только опийной и каннабиноидной. Лекарства-прекурсоры у «специалистов» получили даже особые названия — «эффект», «актифед», «флюколдекс» и др.

Эфедрон принимают внутрь или вводят внутривенно, первитин — только внутривенно. Их могут употреблять вместе с другими препаратами, чаще с опиоидами или с каннабиноидами.

Эфедрон обычно применяют группами, первитин в одиночку.

Это различие в методике потребления, по-видимому, связано с возникновением после использования эфедрона благодушия, чувства собственной доброты и любви к людям, стремления к общению. У первитина таких эффектов нет.

Между постоянным многодневным приёмом наркотика могут быть паузы в несколько дней (циклическая форма употребления),

или препарат вводится регулярно с перерывами в несколько часов (непрерывная форма употребления).

Особенности протекания опьянения и развития зависимости типичны для наркотиков со стимулирующим действием. Следует отметить, что у первитина, как у более сильного препарата, эффекты развиваются быстрее и продолжаются дольше (а психическая зависимость может возникнуть после первого же использования!). Специфика действия каждого из наркотиков описана в учебниках наркологии (см. Перечень литературы в конце книги).

Жители Аравийского полуострова и Восточной Африки традиционно жуют листья кустарника съедобного ката, который содержит, в частности, амфетаминоподобные вещества катинон и катин. По эффективности эти листья в 40000 раз слабее амфетамина. Тем не менее, при их многолетнем жевании развивается психическая зависимость, потом возникает толерантность, а после 15–20-летней практики может появиться что-то вроде физической зависимости с синдромом отмены. Недавно создан меткатинон (он же кат: «кэт» — кошка). Это структурный аналог катинона и матамфетамина. Кат, катинон и катин внесены в Перечень наркотиков. Самый сильный из них катинон. Катин химически сходен с D-норпсевдоэфедрином, который подавляет аппетит и в качестве компонента применяется в различных средствах для похудения.

Амфетаминовая зависимость.

Амфетамин синтезировали в 1932 г. Сначала его использовали для подавления аппетита. Затем его стали применять для терапевтических целей. Подробнее о медицинском употреблении этого психостимулятора и о механизмах его действия рассказано в разделе 3.3.11.

В качестве наркотика его стали применять через несколько лет после создания. К 40-м годам он получил сенсационную известность как таблетки для «супермена». Амфетаминовая зависимость в 60-70-х годах получила в некоторых странах, например, в США, широкое распространение, и поэтому применение этого вещества как лекарства резко сократилось. А вот злоупотребление этим веществом («феном», «спидом», «беннисом», «чёрными красавчиками») как наркотиком стало даже более разнообразным: его глотают в пилюлях, вводят внутривенно, курят.

Для курения используют D-амфетамин в наиболее удобной для такого употребления форме «айс» («ice»).

Как и у производных эфедрина, возможно непрерывное и циклическое применение амфетамина.

Последнее, когда вещество многократно вводят в течение нескольких дней, поддерживая в крови его повышенную концентрацию, называется «скоростными бегами».

Он полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. При вдыхании его пары сначала конденсируются в лёгких, но быстро всасываются в кровь. При внутривенном введении вещество достигает мозга за секунды и возникает характерное ощущение полного благополучия и эйфории («раш»). В процессе метаболизма образуются активные и неактивные производные эфедрина, поэтому инaktivация (и отмена) происходит плавно. Метаболиты выводятся через почки и могут быть обнаружены в моче.

Строго говоря, к амфетаминам следует отнести и метамфетамин, об аналоге которого, первитине, рассказывалось в предыдущем разделе. Злоупотребляют также декстроамфетамин (дексерином) и метилфенидатом (риталином).

В последнее десятилетие стал известен экстази. Это 3,4-метилендиоксиметамфетамин (МДМА). Его применяют в таблетках в компаниях, на дискотеках для подъёма активности.

После приёма средства в течение 20—30 мин. ощущается всеобщая любовь, какое-то интимное братство, восторг и блаженство. Затем появляется активация, помогающая дольше двигаться, танцевать, усиливается половое возбуждение, в затуманенной голове возникают иллюзии.

Экстази, якобы, безопасен, однако имеются сведения, что его регулярный приём ведёт к нарушениям в ткани печени, сердца, к разрушению серотонинергических нейронов, а повышение температуры может закончиться тепловым ударом и смертью. Одно время его применяли в психиатрии, но затем запретили; это уменьшило и злоупотребление.

Амфетаминовое опьянение и развитие зависимости принципиально сходны с действием других стимуляторов. По пока ещё неизвестным причинам у некоторых лиц толерантность не развивается в течение лет. Особенности этих процессов описаны в учебниках наркологии (см. Перечень литературы в конце книги).

Кокаиновая зависимость.

О кокаине, — его истории и применении для местной анестезии, — рассказывалось в разделе 3.2.3. Механизмы действия этого вещества сходны с механизмами действия его производных и аналогов, которые описаны там же.

Для воздействия на психику изделия из растения кока использовались индейцами сотни, а может быть даже и тысячи лет. В Европе

кокаин применяется для этого с XVI века, но как наркотик кокаин стал популярен только к концу XIX и особенно в начале XX века, когда научились делать «чистый» кокаин. Этот белый порошок стал особенно моден среди музыкантов, поэтов, художников и кругов общества, вращающегося в этой богеме. Быть кокаинистом даже стало как бы почётно. Затем популярность этого наркотика прошла (в частности из-за прекращения использования кокаина в медицине, запретов его употребления с немедицинскими целями и роста цены вследствие этих ограничений). В России он почти не использовался до последнего времени. Однако к концу XX века случаи кокаинomanии на Западе, а затем и в РФ участились. Этот наркотик не так распространён, как каннабиноиды, — он дорог и хотя бы поэтому доступен не всем, это не «народная» марихуана, — тем не менее, кокаин вновь стал проблемой для общества, для наркологии. В РФ изделия из растения коки внесены в список запрещённых средств (Список I), а оборот и использование самого кокаина ограничен и специально контролируется (Список II).

Теперь, как пишет Ж. Назаралиев (2001), например, в Голландии его принимают, прежде всего, проститутки, старые героиноманы и криминальная молодёжь. У остальных людей попробовать кокаин считается как бы делом чести, но до зависимости доводят себя всё же немногие.

Микроколичества кокаина входят в состав кока-колы, что позволяет ей через этот стимулятор оказывать слегка бодрящее действие. Фармацевт Памбертон в 1886 г. специально создал этот напиток как тонизирующий. В 1894 г. продавец конфет Д.А. Биденхэм придумал помещать уже популярный напиток в удобные бутылки. До этого напиток продавался на разлив. Одно время был даже ажиотаж по поводу наркогенности кока-колы, но количества вещества в ней так малы, что это не представляет опасности, хотя по мнению создателей кока-колы микродозы кокаина и кофеина в напитке должны вызывать «микро»зависимость и повышать продаваемость напитка.

На сленге кокаинистов «чистый» кокаин — это «кокс», «снег», «база», «быстрый», «девочка», «дама». Из кокаина, его солей и соды делают наркотическое средство крэк («камень»), более дешёвое, чем чистый кокаин (слово «крэк» напоминает щелчки кристаллов кокаина при нагревании). Из смеси полуфабрикатов переработки листа коки с растворителями делают басуку («чертёнка», «сумасшедшее желание», «банан», «пасту», «дешёвый кокаин»). «Уличный кокаин» может быть очень разным по чистоте. Распространители наркотика обычно продают его в виде горьковатого, лучше растворимого кокаина гидрохлорида (кокаина-HCl) и горького кокаина-основа-

ния («чистого» кокаина). Как правило, к настоящему кокаину добавляют: более дешёвые амфетамины и кофеин; местные анестетики, дающие ощущение заморозки, которую часто принимают за действие «чистого» кокаина; в качестве наполнителя — сахара. Все-го в покупаемом «товаре» может содержаться только 10% кокаина, а остальное — примеси, увеличивающие токсичность изделия.

Этот наркотик вдыхают через нос (вещество действует через слизистую носа), курят (для этого используют специально приготовленные формы, например, крэк, промежуточные продукты или кокаин-основание), жуют (части самого растения, иногда с известью), вводят внутривенно.

Ж. Назаралиев (2001) описывает как крэк курят через специальные стеклянные «водяные» трубочки (с водяным затвором). Наркотик прожигает губы и зубы. Они чернеют, у курильщика-ветерана часто нет передних зубов. По этим признакам можно сразу распознать потребителя крэка. Иногда используют подручные средства, например, шариковые ручки, вставленные в пластмассовую бутылку сбоку.

У потребителей крэка могут болеть глаза («крэковый кератит»), могут быть язвы на дёснах. У них повреждаются лёгкие. Для них характерны боли в груди, кашель, одышка.

Красную вяжущую пасту басуки жгут в металлической кастрюле и вдыхают пары, сев кружком. Эффект очень быстрый (секунд через 15), но короткий (4—5 мин.). Затем наступает депрессия. У хронического потребителя басуки сухая бледная кожа, потрескавшиеся губы, язык плохо подчиняется и речь невнятна. Он гиперактивен, его трясёт, он раздражителен, личность деградирует и распадается.

У нюхателей наркотика изъязвляется слизистая носа, в носовой перегородке могут появиться отверстия.

Скорость развития эффекта зависит от пути введения. Быстрее всего, через 10 с, это происходит, при курении. При внутривенном введении — через 0,5—2 мин. При приёме внутрь усваивается только 30—40% вещества, эффект развивается плавно, в течение 0,5—1 ч.

Постепенно развивается маниакальное возбуждение с нереальными суперпланами. Это напоминает манию величия. При использовании очень больших доз эйфория сочетается с тревогой и раздражительностью. При передозировках остаются только страх, растерянность, дополняемые галлюцинациями (больным, например, кажется, что по ним ползает множество насекомых, и они расчёсывают кожу до крови).

Через 30 мин. эффект начинает снижаться и прекращается через 1—1,5 ч. После этого человек ощущает тоску, очень сходную с

депрессивным психозом («кокаиновая грусть»). Это заставляет его вновь принять кокаин. Если посткокаиновая депрессия продолжается дольше 1 суток, это расценивается как синдром отмены. Метаболиты кокаиновых препаратов обнаруживаются в моче в течение 2–3 дней после приёма наркотика, а 5–10% соединения выводится в неизменном виде.

Помня о этих депрессивных периодах, больной принимает следующую дозу кокаина, не дожидаясь полного прекращения действия предыдущей дозы. Начинается непрерывный приём наркотика с короткими (около 15 мин.) перерывами. Такой «кокаиновый эпизод» продолжается от 12 ч до 7 дней.

Часто для смягчения опьянения и «кокаиновой грусти» дополнительно употребляют другие наркотики — опиаты, бензодиазепины (см. 4.2.6.), алкоголь, что более опасно, так как они взаимно усиливают действие друг друга и в большей степени угнетают дыхательный центр.

Психическая зависимость развивается при внутривенном введении и курении крэка через несколько недель, у нюхающих кокаин — через месяцы, при жевании — через годы. Физическая зависимость развивается относительно медленно, — у подростков через 1,5 года, у взрослых в течение 4 лет, — поэтому часто утверждают, что её при употреблении кокаина не бывает, что неверно.

Помимо нервно-психических нарушений (изменений личности, когнитивных повреждений, расстройств сна, повреждений черепных нервов, ведущих к нарушениям координации и параличам), для кокаиниста характерна различная физическая патология: трофические расстройства и истощение, ускоренное старение, кожные заболевания (гнойники, дряблость кожи, ломкость ногтей и др.), инфаркты и кровоизлияния в мозге.

Злоупотребление кофе.

Кофеин не включён в Перечень запрещённых наркотических средств, однако, МКБ-10 в подразделе F-15 рассматривает расстройство в результате употребления стимуляторов, «включая кофе». В учебниках наркологии наравне со стимуляторами-наркотиками, рассматриваются интоксикации, передозировки, зависимости и их лечение при злоупотреблениях продуктами и препаратами, содержащими кофеин, его производные и при использовании других стимуляторов, не включённых в Перечень (см. В.А. Гавенко и др., 2003; Л.С. Фридмана и др., 2000; П.Д. Шабанова, 2003). Кофеин и другие активирующие средства как лекарственные препараты описаны в разделе 3.3.11.

При длительном и регулярном употреблении даже в продуктах достаточно высоких доз кофеина развивается умеренное влечение, психическая и физическая зависимость. Такими повышенными дозами может считаться количество вещества, содержащееся в не менее чем 5 чашках кофе (>500 мг) в день. Это требует применения более сильного средства. Больные могут перейти на кофеин в таблетках, на другие стимуляторы (сиднокарб см. в 3.3.11.) или на специальные изделия. Например, чифирь варят из 50-граммовой пачки чая в 200-300 мл воды путём длительного кипячения. При употреблении чифирия появляется моторное и интеллектуальное возбуждение, возникает бессонница, повышается давление и увеличивается частота сердечных сокращений, при первых приёмах может быть эйфория. При общем возбуждении сознание затуманивается. Иногда вместо чифирия применяют кофейную гущу.

Развитие толерантности (до 100—200 таблеток кофеина в день) приводит к необходимости приёма этих «бытовых» стимуляторов уже в повышенных количествах. При этом изменяется и реакция на них, и их применяют уже не для возбуждения и повышения работоспособности, а только для её восстановления без прежних дополнительных приятных ощущений. Это снижение чувствительности заставляет делать перерывы приёма стимулятора, во время которых человек нетрудоспособен.

До развития привыкания для передозировки достаточно 300 мг кофеина в сутки. Это количество натурального кофе, содержащегося в 4 чашках по 150 мл. После развития толерантности для передозировки при однократном употреблении требуется до 700—1500 мг (до 12—15 чашек натурального кофе). При таких интоксикациях ощущается тревога, паника, бессонница, рвота, спутанность сознания, даже судорожные припадки. Летальная доза — 10 г (100 чашек кофе).

При отмене препарата через несколько часов-недель после прекращения его приёма возникают неустраняемые головные боли, раздражительность и бессонница при одновременном чувстве усталости и сонливости. Очень плохое настроение, часто с суицидальными идеями.

Многолетнее потребление кофеина в повышенных количествах снижает психологическую устойчивость (конфликтность, непродуктивная суетливость, бессонница, может быть тревога), приводит к снижению аппетита и худению, могут быть подёргивания мышц, а также ног, пальцев, головы, у мужчин снижается потенция. Ухудшается социальное положение. У чифиреманов возможно изменение личности — сужение интересов, психопатизация.

Сокращают употребление кофеина постепенно, уменьшая число его приёмов в обычной дозе или снижая дозу при том же числе при-

ёмов и добавлении других сходных продуктов без кофеина, а потом и совсем заменяя ими кофеин.

В РФ зависимость от «бытовых» стимуляторов (в том числе от кофеинсодержащих изделий), которые не входят в Перечень наркотиков, квалифицируют как токсикомании, а больных такой зависимостью — как токсикоманов.

4.2.6. Злоупотребления седативными средствами

В разделах, посвящённых противоэпилептическим (противосудорожным) (3.3.5.), седативным (успокаивающим) средствам и транквилизаторам (анксиолитикам) (3.3.6.), рассказывалось о классах лекарственных препаратов, оказывающих тормозное, угнетающее действие на ЦНС. Каждый из препаратов этих классов, как правило, обладает всеми тремя вышеперечисленными свойствами и отнесение средства к тому или иному классу часто достаточно условно: снотворное одновременно оказывает противотревожное и противосудорожное действие, а противоэпилептическое средство проявляет также снотворный и успокаивающий эффект. Часто препарат одного из этих классов применяют и для других седативных целей. Во всех трёх классах сначала преобладали барбитураты, которые потом были заменены менее активными, но и менее токсичными бензодиазепинами. Эффекты барбитуратов и бензодиазепинов принципиально схожи. И те, и другие оказывают седативное действие через рецепторы ГАМК.

Одним из побочных эффектов и неприятных свойств большинства седативных препаратов этих классов при длительном применении является развитие толерантности и даже зависимости. Вследствие сходства эффектов и механизмов действия злоупотребления средствами всех 3 классов будут рассмотрены вместе в данном разделе.

Из-за возможности развития зависимости при лекарственном употреблении препаратов их отменяют, постепенно снижая разовую дозу или удлиняя интервалы между приёмами. Делают специальные перерывы в систематическом применении лекарства. При таком контролируемом медиками терапевтическом использовании эти средства не представляют наркогенной опасности.

Тем не менее, в МКБ-10 расстройства в результате употребления седативных средств рассматриваются наравне с опиоидными. Этим патологиям отведён специальный подраздел F-13. В российском Перечне запрещённых и ограниченных средств в Списке I таких препаратов нет. Они имеются в Списке II — этаминал-натрия

(нембутал), амобарбитал (барбамил), глутетимид (ноксирон). Те, кто страдает зависимостью от этих препаратов, признаются наркоманами. Зависимости от множества других седативных средств в РФ квалифицируются как токсикомании: чаще всего злоупотребляют диазепамом, лоразепамом, нитразепамом, феназепамом, альпрозоламом, клоназепамом, реже хлордиазепоксидом.

Некоторые препараты, не относящиеся к противоэпилептическим и противотревожным средствам, но обладающие угнетающим ЦНС действием, в России также ограничены. Например, общие анестетики (см. 3.3.3.) встречаются и в Списке II (кетамин, сомбривин или пропанидид), и в Списке III (галотан или фторотан, соли оксимасляной кислоты или оксibuтираты). Злоупотребление кетаминном описывается в учебниках «Наркологии» (см. В.А. Гавенко и др., 2003) совместно с галлоциногенами, так как его эффект сходен с действием фенциклидина (см. 4.2.7). Однако использование препаратов этих групп принципиально отличается от применения седативных средств: их не прописывают врачи, их не продают в аптеках, механизмы их действия принципиально отличаются от механизмов активности седативных лекарств. Поэтому под злоупотреблением седативными средствами подразумевается эффект, близкий к снотворному, а в F-13 эти вещества так и называют — «седативными или снотворными».

Зависимость от седативных препаратов возникает, во-первых, когда больной начинает лечиться сам из-за снижения успокаивающего или снотворного эффекта вследствие развития привыкания (о котором пациент не догадывается). Такая инициатива больного стимулируется доступностью препаратов седативного действия: их легче и охотнее выписывают врачи, множество из них продаётся в аптеках без рецепта. При таком «медицинском» использовании препарата привыкание развивается медленно и лекарство «перестает помогать» (по мнению больного) через несколько лет при нерегулярном или через несколько месяцев при регулярном приёме. Скорость развития толерантности зависит от пути введения (в такой ситуации обычно лекарство принимают внутрь, т.е. путём, менее опасным с наркогенной точки зрения), от силы самого препарата (привыкание к барбитуратам развивается быстрее, но большинству прописывают бензодиазепины, а барбитураты — очень редко и в экстремальных случаях, т. е. не постоянно), от дозы (терапевтические дозы с наркогенной точки зрения не опасны) и от конкретной ситуации (например, если человек любит алкоголь и часто принимает его, то перекрёстная толерантность между седативными средствами и алкоголем развивается значительно быстрее). При таком

самолечении больной обнаруживает, что эффект препарата ощущается при его употреблении уже в увеличенных дозах, которые начинает применять самостоятельно. В конце концов, через несколько лет он начинает ощущать вялость, разбитость, снижение трудоспособности днём (такие лекарства обычно прописывают на ночь), но, приняв препарат, «возрождается» — становится бодр, энергичен, настроение поднимается. Всё это больной может не связывать с отменой лекарства, а улучшение самочувствия у него не ассоциируется с прекращением отмены. Применение таких лекарств днём — один из диагностических признаков зависимости. В этой ситуации зависимость проявляется в затруднённости или неспособности осуществлять нормальную деятельность без препарата, и средство применяется для восстановления работоспособности.

С другой стороны при самостоятельном увеличении дозы для восстановления седативного эффекта препарата больной может специально поднять его дозу до такой высоты, что лекарство начнёт вызывать необычный стимулирующий эффект, ради которого будет продолжаться дальнейшее применение средства.

Это стимулирующее действие может быть и исходной целью злоупотребления седативным средством, а такое злоупотребление — второй независимой причиной развития зависимости от этого лекарства. В таком случае развитие зависимости схоже с развитием других наркоманий. Средство сразу применяется в дозе, превышающей терапевтическую (стимулирующая доза барбитуратов больше терапевтической в 2—3 раза, бензодиазепинов — в 5—10 раз), вводится внутрь или внутривенно (например, в вену вводят даже взвесь истолчённых таблеток препарата). Дальнейшие изменения ощущений зависят от установки и от пути введения. Если человек не настроился на получение соответствующих ощущений, он может их не почувствовать. После внутривенного введения сразу ощущается приятное оглушение, в глазах потемнение, круги, пятна и точки, мышечная слабость. Этого нет после приёма внутрь. Через несколько секунд появляется веселье, легко переходящее в раздражение и злобу, моторная активация, быстрая речь, тематика которой всё время меняется. При этом в случае использования барбитуратов координация движений нарушена, язык ворочается с трудом, внимание не удерживается. Пульс редок, артериальное давление и температура тела снижены. Через 2—3 ч на несколько часов наступает сон, после которого ощущается физическая и интеллектуальная разбитость. Сухожильные рефлексы нарушены. Может болеть голова. Выпитый стакан горячей воды восстанавливает чувство опьянения и активность.

Чаще злоупотребляют барбитуратами средней продолжительности действия, например, нембуталом. Среди небарбитуратов предпочитают, например, ноксирон.

Применение бензодиазепинов не даёт таких видимых и ощущаемых нарушений ни во время опьянения, ни в постинтоксикационный период. Изначальная доза этих препаратов ещё мала (3–4 таблетки). Лишь после развития зависимости начинают принимать до 10 таблеток, и эффект субъективно хорошо ощущается. Популярны, например, нитразепам и диазепам.

При использовании повышенных доз привыкание и зависимость развивается через несколько дней непрерывного внутривенного введения и через 1–1,5 мес. перорального использования, т. е. быстрее, чем при регулярном применении препарата в терапевтических дозах в качестве снотворного или успокаивающего средства.

Толерантность развивается быстрее, чем зависимость. Эти сроки для барбитуратов короче и также зависят от дозы и пути введения. В конце концов, достигается стадия, когда эффективная доза стабилизируется. В это время первое состояние оглушённости после введения барбитуратов уже не ощущается, восстанавливается моторная координация, нет прежней активации и перескакивания в тематике разговора и в деятельности, больной «застревает в проблеме». Этот период у больных, принимавших препарат как снотворное, длится несколько лет, а у стремящихся к эйфории — несколько месяцев.

Затем толерантность снижается, а чувствительность повышается, что повышает вероятность передозировок. Это крайне опасно из-за возможности торможения дыхательного центра и падения давления, что ведёт к смерти. Особенно невелик разрыв между наркотической и смертельной дозами у барбитуратов. При их передозировке может не быть изменений состояния, ради которых принималось средство: быстро наступает сон, переходящий в кому, которая может закончиться смертью. По данным П.Д. Шабанова (2003) смертельная доза для барбитуратов 2,5 г, для небарбитуратов 5 г. Передозировка бензодиазепинов может быть при их комбинации с другими препаратами, алкоголем.

Синдром отмены после прекращения применения барбитуратов начинается через 12–24 ч и достигает пика через 1–3 дня, а после бензодиазепинов синдром начинается отставленно, через 20–24 ч и достигает максимума через 2–4 дня. Отмена барбитуратов протекает тяжелее, симптомы более выражены, но длится такой синдром меньше (3–7 недель), чем при отмене бензодиазепинов (до 2 месяцев).

При барбитуровой зависимости нарушения после отмены препарата начинаются с ухудшения настроения, повышения раздражительности, неустойчивости эмоций («симптомы отдачи», т. е. состояния, на подавление которых исходно направлен препарат). Отсутствует аппетит. Больные могут совершать демонстративные суицидальные попытки. Сон сначала сокращается, во сне видятся кошмары, а затем начинается бессонница («симптом отдачи»). Слабость сопровождается неприятными ощущениями, болями в теле и суставах, тошнотой и рвотой, тремором рук, языка, век. Возможны судорожные припадки (на 3–5-й день отмены) вплоть до эпилептического статуса («симптом отдачи»). При колебаниях давления его резкое падение может закончиться смертью. На 3–8-й день могут быть психозы, напоминающие металкогольные. События, происходящие в этот период, часто не запоминаются. В конце концов, на фоне повышенного аппетита признаки синдрома постепенно угасают в последовательности, обратной их появлению. Регулярно восстанавливается обсессивное влечение, оно исчезает последним. Некоторые наркологи разделяют протекание такого абстинентного синдрома на фазы (см. П.Д. Шабанова, 2003). При развитой зависимости, когда толерантность начинает падать, синдром отмены менее выражен, его признаки могут появляться в любой последовательности и «фазность» теряется.

При бензодиазепиновой зависимости резкая отмена препарата протекает легче: характерны нарушения в сердечно-сосудистой системе, в частности повышение давления, к концу 1-й недели наблюдаются раздражительность и колебания эмоций, менее вероятны, но всё же возможны судорожные припадки и даже психоз. Регулярно возвращается обсессивное влечение.

Многолетнее злоупотребление седативными средствами ведёт к хроническим соматическим и психическим нарушениям. У таких больных изменяется внешность: помимо неряшливого вида из-за того, что эти больные не следят за собой, они ещё и выглядят старше своих лет, кожа сального землистого цвета, с множеством незаживающих гнойничков, глубокие мимические морщины, тусклые волосы. Часты поражения сердечно-сосудистой и пищеварительной системы, печени. Из-за этого для таких больных характерно повышенное артериальное давление в перерыве между интоксикациями, плотный коричневый налёт на языке. Поражения нервной системы проявляются в различных неврологических расстройствах, например, нарушениях координации движений, — тремор, пошатывания, изменения нистагма. Типично органическое поражение мозга (энцефалопатия) с депрессия-

ми, эмоциональной неустойчивостью, истощаемостью внимания, ухудшением памяти и мышления. Как личность больной деградирует: сужается круг интересов, теряется самокритика, нарушаются морально-этические нормы, доминирует эгоизм и лживость. «Степень нравственной деградации при барбитуровой наркомании превосходит таковую при всех других формах наркоманий» (В.А. Гавенко и др., 2003).

Лечение передозировки препарата направлено на ослабление его седативного действия, на очищение организма от препарата и на предотвращение возможных последствий.

При передозировке бензодиазепинов применяют их специфический антагонист флюмазенил. Нужно учитывать, что это может ускорить развитие синдрома отмены.

Для очищения желудка вызывают рвоту, для поглощения препарата, ещё находящегося в желудочно-кишечном тракте, дают активированный уголь. Можно провести «очистление» крови.

Постоянно, до прихода больного в себя, следят за артериальным давлением и дыханием для обнаружения их падения и предотвращения смерти.

Лечение нарушений при отмене препарата симптоматическое, т.е. направлено на противодействие нарушению дыхания, падению давления, судорожным припадкам, а не против действия данного седативного средства.

Хороший результат, по свидетельству В.А. Гавенко и др. (2003), показало применение милдроната, относящегося к «Антигипоксантам и антиоксидантам». Это лекарство, в частности, улучшает сократимость миокарда, увеличивает переносимость физической нагрузки и повышает работоспособность и выносливость, улучшает использование кислорода, снижая потребность в нём.

Специфических методов терапии зависимости и предотвращения рецидивов также нет. Для лечения соматических и психических нарушений применяют также неспецифические методы. При достаточной сохранности личности используют психотерапию.

Если зависимость ещё слабая и больной хочет (!) избавиться от зависимости, может быть достаточным постепенного (очень медленного, в течение нескольких недель) снижения дозы препарата.

Можно, также, применить методику замены препарата, которым пациент злоупотреблял, другим, более слабым препаратом. При стабилизации состояния на фоне действия этого более слабого седативного препарата дозу последнего постепенно снижают.

Например, для борьбы с зависимостью от обычно применяемых барбитуратов использовали барбитурат фенобарбитал (люминал).

4.2.7. Злоупотребления психотомиметиками (галлюциногенами)

Психотомиметики — это вещества, изменяющие одновременно все психические функции, т.е. эмоции, мышление и восприятие. Эти вещества активируют психику, меньше затрагивая моторную и вегетативную сферы. Все события происходят как бы «внутри разума», не касаясь тела, «эйфория... не включает, как правило, соматический компонент удовольствия» (П.Д. Шабанов, 2003). Эти изменения сходны с тем, что происходит при психозах, поэтому такие вещества применялись для моделирования этих психических заболеваний в эксперименте. Благодаря способности изменять сразу всю психику эта группа получила свои названия: помимо психотомиметиков их также называют психодизлептиками, психоделиками, психотогенами, деперсонализаторами. Большинство из них вызывают галлюцинации, поэтому их обычно называют галлюциногенами. Это наиболее распространённое название данной группы. Среди наркоманов их называют также «фантастиками». Кроме того, каждый препарат имеет ещё и свою собственную сленговую кличку.

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

Помимо растений и соединений, выделенных из них, психотомиметическим эффектом обладают синтетические вещества, действующие как по сходным, так и иным механизмам. Кроме того психотомиметический, в частности галлюциногенный, эффект могут оказывать средства, обычно относимые к другим группам наркотиков, например, «экстази» (МДМА, см. 4.2.5.), или к лекарствам, например, противопаркинсонический препарат циклодол (см. ниже), общий анестетик кетамин (см. 4.2.6.). Многие психотомиметики запрещены в отдельных странах (в том числе и в РФ) как наркотики; в документах международной Конвенции о психотропных веществах (1971) они рассматриваются как психотропные вещества (список № 1).

Психотомиметическое действие этих средств сходно. На их фоне сознание объективно меркнет, но при этом субъективно ощущается его расширение, мыслительный охват вселенной, космоса. Опьяневшие чувствуют, что они вступают в контакт со Всевышним или даже становятся им. Ощущается сверхвосторг, сверхсчастье. Больных одолевает множество неадекватных идей, которые опьяневшим кажутся великими. Эти идеи торопятся, отталкивая одна другую, ни одна из них не завершается. Часто бывает раздвоение личности, когда опьяневший, ощущая что-то необычное, ещё и наблюдает за собой со стороны, или чувствует себя лицом противоположного пола, каким-нибудь неодушевлённым предметом, растворённым в жидкости или в каких-то лучах, частию тела, а по ощущениям сами части тела могут менять форму, местоположение или даже отделяться. Чувства обычно очень ярки. Может ощущаться функционирование внутренних органов, которое обычно не замечается. Часты синестезии: цвет начинает чувствоваться на ощупь и звучать, звуки становятся цветными и т. п. Управление восприятием, вниманием становится невозможно, как во сне. Всплывают воспоминания далёкого детства, казавшиеся давно забытыми.

При всём этом больной обычно малоподвижен, хотя при обращении к нему он может быть агрессивен, может совершать суицидальные попытки, а при ощущении невесомости может попытаться выпрыгнуть в окно, чтобы полетать. Обычно же опьяневший «погружён в себя», его пробуждение невозможно. Тем не менее, как правило, на фоне действия этих веществ человек не теряет сознания полностью и помнит необычные ощущения. Стремление к этой необычности часто бывает причиной повторных применений препарата.

В то же время регулярное употребление большинства веществ этой группы (их более 100) не приводит к физической зависимости и привыканию. Обычна только психическая зависимость, а отмена препарата не ведёт к абстинентному синдрому. Такая «ненаркогенность» веществ, казалось бы, должна уменьшать страх перед ними, однако многократное злоупотребление препаратами приводит к разрушению психики: нарушается личность, появляются маниакальные идеи преследования и самоубийства (которые могут реализовываться), снижаются когнитивные процессы (в частности память и внимание), самоконтроль. Иногда после прекращения действия препарата у больного выявляется психическое заболевание (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз и т. п.). Является ли оно результатом действия наркотика или наркотик только выявил прежде скрытое нарушение, мы пока не знаем.

Для многих психотомиметиков характерно повторное и даже многократное возвращение психических изменений без следующего

приёма наркотика (flash back, т. е. «возвратная вспышка»). Это может происходить уже после выведения вещества из организма. Рецидив психического расстройства может быть эмоционально неприятным (bad trip, т. е. «плохая экскурсия» или «скверное путешествие»). Например, это может быть ощущение паники. Такая особенность эффекта этих соединений требует наблюдения за больным и после первого внешнего восстановления его психического состояния.

Психотомиметический эффект осуществляется через серотонинергическую (вещества из гриба псилоцибе, из кактуса пейота и др.) или глутаматергическую системы. Некоторые препараты действуют через холинергическую систему (вещества из белены, белладонны, дурмана, мандрагоры и др.).

Чаще всего психотомиметики принимают внутрь, иногда тоже через рот, но путём всасывания вещества через слизистую, реже курят, вводят внутримышечно или внутривенно.

При лечении зависимостей от многих препаратов их отмена быстро устраняет влечение. Но память о «картинках» и идея вновь посмотреть их сохраняются очень длительно. Больных обычно помещают в тихую палату без внешних раздражителей. Спокойное общение с друзьями и близкими способствует нормализации психики. При её длительных нарушениях симптоматически используют лекарственные средства, обычно применяемые при таких расстройствах, — транквилизаторы, нейролептики, антидепрессанты и т. п. Характер психотерапии («разговор свысока» или, наоборот, исключение метода «убеждения пациента») зависит от конкретного наркотика и характера нарушений.

К наиболее известным и распространённым наркотикам этой группы относится LSD-25 (ЛСД, d-лизергид, диэтиламид лизергиновой кислоты). Он был особенно популярен в 60-е годы XX в. среди молодёжи (молодые мужчины и юноши употребляют его в 5 раз чаще, чем молодые женщины и девушки). В России ЛСД запрещён как наркотик (Список I).

Этот алкалоид паразитического гриба спорыньи в чистом виде выделили в 1938 г. Синтезировал и открыл психотомиметические свойства этого вещества в 1943 г. американский химик Хофман из фирмы Sandoz Laboratories. Исследователь работал над стимуляторами дыхания и кровообращения. Во время очистки и кристаллизации диэтиламида лизергиновой кислоты небольшое количество этого вещества попало на кожу Хоффмана и всосалось. Химик почувствовал, а потом подробно описал необычные ощущения: «возбуждение, сопровождаемое лёгким головокружением», а затем «непрерывный поток фантастических картин с интенсивной игрой красок».

Эффектом заинтересовались психиатры. До середины 50-х с помощью ЛСД экспериментально моделировали психозы, но потом решили, что сходство психотического и получаемого наркотического состояний недостаточны. С этого времени вещество предполагали использовать как препарат для того, чтобы сделать пациентов более доступными для психотерапевтического лечения. ЛСД несколько лет применяли для лечения эмоций, памяти, алкоголизма. ЛСД использовали (Осмонд, Лири) даже для исследований на добровольцах в области социальных отношений, религии и философии (!), но руководство (Гарвард) посчитало немедицинские работы с ЛСД слишком опасными и запретило их. В 1962 г. Лири для изучения вещества покинул университет. К этому времени ЛСД («кислая», т.е. кислота) у американской молодёжи был уже одним из главных «расширителей сознания». Многие считали недостойным не применять его. Однако в 1965 г. продажу и использование вещества в США запретили на правительственном уровне. Это привело к спаду злоупотребления ЛСД.

Обычно ЛСД принимают перорально: глотают пилюли, капсулы или пропитывают раствором с дозой сахар или даже промокательную бумагу, которые затем кладут в рот, — вещество прекрасно всасывается через слизистые рта. Значительно реже ЛСД курят, смешивая с табаком, вводят подкожно или внутривенно.

Считается, что эффект ЛСД связан с нарушением серотонинергической передачи: молекулы ЛСД и серотонина структурно сходны, эффекты серотонина и ЛСД-подобных соединений подавляются антагонистами постсинаптических серотониновых 5-НТ₂-рецепторов (например, кетансерином), ЛСД сам считается блокатором серотониновых рецепторов.

Толерантность к ЛСД, развивающаяся при использовании этого вещества повторно через небольшой интервал времени или применения в высоких дозах, может быть обусловлена понижением связывания на несколько часов у 5-НТ₂-рецепторов. Поэтому предполагают, что ЛСД снижает количество серотониновых рецепторов, что и проявляется как быстрое привыкание.

Эффекты ЛСД типичны для галлюциногенов, но помимо психических наблюдаются вегетативные (симпатомиметические) изменения, — повышение частоты сердечных сокращений, давления крови, температуры. Могут быть тошнота, головокружение, нарушение координации и др. Эти соматические нарушения опережают психические минут на 10. Их неожиданность может привести к смеху или плачу.

Ощущение действия наркотика (сначала соматическое, а потом психическое) по данным различных авторов появляется через не-

сколько минут (Д. Брендел и др. из «Наркологии» Л.С. Фридмана и др., 2000; П.Д. Шабанов, 2003) или через час (В.А. Гавенко и др., 2003). Период полусуществования ЛСД в крови — 3 ч., но в моче вещество обнаруживается в течение 5 дней, симптомы опьянения сохраняются 12 ч., а чувство заторможенности — несколько дней.

Физическая зависимость и синдром отмены не обнаружены.

При лечении часто достаточно психотерапии: заверения врачей о временности нарушений («разговор свысока»), спокойная поддержка друзей и близких. В тяжёлых случаях применяется соответствующее лекарственное лечение, но если у пациента уже имеется опыт применения ЛСД, подавить или предотвратить галлюцинации крайне трудно.

Псилоцибин и мескалин (пейотль) также относятся к наиболее распространённым наркотикам этой группы. Оба вещества в России запрещены (Список I). Они, как и ЛСД, действуют через серотонинергическую систему, но эффект их, принципиально сходный с ЛСД, значительно слабее (например, для достижения эффекта нужно в 50 раз больше псилоцибина, чем ЛСД, а мескалин в 20 раз слабее псилоцибина). Псилоцибин — активное вещество американских грибов, а мескалин — кактусов. Обычно эти наркотики принимаются внутрь.

Соединения, схожие с псилоцибином, содержатся в разных грибах. Индейцам в зависимости от вида грибов и их размера требуется разное их количество. Перед появлением ЛСД псилоцибин применялся для исследований в области социальных отношений, религии и философии.

Для потребления мескалина кусочки мексиканского кактуса нарезают на ломтики, — «мескальные бутоны», — и высушивают их на солнце.

До сих пор в различных точках Земли и местные жители, и официальные власти применяют растения с галлюциногенными свойствами для лечения. В Африке как аборригены, так и в местных университетах и больницах собирают и выращивают ибogu. Африканцы продолжают использовать её и для обрядов. Австралийцы для обрядов применяют питури.

Ибога (*Tabernanthe iboga*) — кустарник, цветы которого напоминают наш тысячелистник (см. Ж. Назаралиева, 2001). Растёт в основном в Центральной Африке (в Габоне, Заире, Конго, Анголе, Камеруне). По преданиям его галлюциногенные свойства обнаружены пигмеями. Активно ибога стал применяться африканцами для ухода от переживаний в галлюцинации после ломки привычного образа жизни вследствие колонизации. В Европе появился как сти-

мулирующее и возбуждающее средство, усиливающее сексуальную потенцию. Во второй половине XIX в. ибоба стал символом связи человека с высшими силами в африканском религиозном движении мбвити.

Растение вызывает прилив физических и сексуальных сил. На фоне его действия молодёжь танцует всю ночь, отрезая и поедая куски телёнка, жарящегося на костре. Большие дозы вызывают фантазии, судороги, паралич и смерть. Африканские медики предложили использовать ибобу или содержащийся в нём алкалоид ибогамин, которому кустарник обязан своими психогенными свойствами, как заместитель для отучения от наркотиков, алкоголя, табака.

Питури — австралийское растение, содержащее 2 алкалоида, вызывающие видения без времени и пространства (см. Ж. Назаралиева, 2001). К середине XX в. питури исчезло из местной флоры. Для усиления эффекта растение смешивали с акацией вирра. Отвар растения использовался при длительной охоте, он подавляет чувство голода и жажды. Вожди применяли питури для изменения своего состояния перед предсказаниями и для демонстрации своего богатства, так как растение было предметом торговли, обменивалось на копыя, жернова и т.п.

Фенциклидин (РСР, т. е. по-английски «ПиСиПи») с 70-х годов прошлого века — «уличный» наркотик. В Соединённых Штатах появился в 60-х годах как РеаСеРiлл (в Сан-Франциско — «мирные таблетки»). К началу XXI в. его популярность снизилась.

Синтезирован как обезболивающее средство, но из-за множества побочных действий в медицине не применялся. Среди других негативных эффектов сразу было отмечено влияние на психику.

Наркоманы и распространители называют его «ангельской пылью», «кристаллом», «миром», «супертравкой», «суперзерном», «мирным зерном» «ракетным топливом», «кабаном». РСР злоупотребляют в основном мужчины.

Обычно принимается внутрь или впрыскивается в марихуановую сигарету и выкуривается, но может вводиться внутривенно или внутрь. Эффект появляется при ингаляционном введении через 5 мин., после приёма внутрь — через 1 ч, длится — от 30 мин. до 6 ч. Помимо воздействия на психику, обычного для психотомиметиков, вызывает начальный симпатомиметический эффект, а в дозах больше 10 мг — судороги и коматозное состояние, а также может нарушать поведение (больные рвут на себе одежду, неопрятны, агрессивны, из-за анальгезии может быть необычная сила, ведущая к разрыву мышц и перелому костей), что делает этот наркотик опасным как для больных, так и для окружающих. Хронических наркоманов, злоупотребляющих этим наркотиком, из-за якобы на-

блюдаемых интеллектуальных нарушений (притупления рефлексов, ухудшения памяти и контроля над побуждениями), ухудшения концентрации внимания, депрессии иногда называют «кристаллизованными». Психические нарушения могут продолжаться какое-то время после разрушения и выведения соединения из организма, а у хронических больных — даже через 3 недели после отмены.

РСР действует через разные биохимические системы, в первую очередь через NMDA-глутаматергические рецепторы (влияет на них как неконкурентный антагонист).

Возможна «возвратная вспышка». Зависимость может быть только психической, причём, более вероятная, чем при использовании ЛСД. Толерантность развивается медленно. Синдрома отмены не отмечено, но после прекращения действия РСР ощущается плохое самочувствие, подёргивания мышц лица, сниженное настроение. При хроническом употреблении нарушаются когнитивные функции, но при длительном воздержании они улучшаются.

Лечение полностью исключает метод «убеждения пациента». Максимально исключается сенсорная стимуляция (больного помещают в тихую, изолированную, затемнённую комнату). Применяют различные успокаивающие препараты. Если пациент опасен для себя и окружающих, возможна физическая фиксация.

Кетамин — общий анестетик (см. 3.3.3.), но в дозах, меньше наркотических, вызывает изменение сознания, сходное с психотомиметическим действием (его эффект похож на действие фенциклидина). По-видимому, из-за этого с середины 90-х годов XX в. им стали злоупотреблять как наркотиком (в основном юноши и подростки стран СНГ). Поэтому в РФ оборот этого препарата ограничен, а употребление жёстко контролируется (Список II).

Через 15 мин. после внутримышечного или внутривенного введения кетамина появляется блаженство, лёгкость, исчезает чувство реальности. Могут быть галлюцинации, страшное содержание которых вызывает только интерес. Изменяется схема тела, происходит деперсонализация, возможно ощущение сверхспособностей, общения с Богом. Это продолжается 3 ч, в течение которых опьяневший заторможен. Переживания выдаёт мимика. Затем наступает моторное возбуждение, сменяющееся сонливостью, подавленным настроением и раздражительностью. Быстро развивается физическая зависимость (для этого бывает достаточно нескольких введений) без синдрома отмены, растёт толерантность (суточная доза достигает 1,5 г).

Циклодол — центральный холиноблокатор, применяемый для лечения болезни Паркинсона (см. 3.3.9.). Побочные эффекты циклодола — возбуждение ЦНС. Зависимость от этого препарата

квалифицируется как токсикомания. Развивается при постоянном применении. Описана в 60-х годах XX в. среди больных, лечившихся циклодолом, но затем злоупотребление препаратом распространилось среди молодёжи. Им злоупотребляют часто в комплексе с другими средствами, вызывающими зависимость (алкоголь, седативные препараты, каннабиноиды).

Через полчаса после приёма таблеток появляется небольшая эйфория, через 30 мин. она на 3 ч сменяется заторможенностью («оглушением»), ощущением физической лёгкости, а затем (ещё на 3 ч) — иллюзиями и галлюцинациями необычного содержания. При этом сознание и ориентация не нарушаются, ощущения запоминаются. Динамика изменений состояния при опьянении иногда разделяется на фазы (см. П.Д. Шабанова, 2003).

Психическая зависимость, формирующаяся через 3–6 мес. регулярного потребления препарата, ведёт к социальной деградации. Физическая зависимость развивается через год использования средства. Из-за развития привыкания доза, дающая эйфорию, увеличивается в 12 раз. При синдроме отмены нарушаются нервные, психические и вегетативные процессы, в частности обостряется паркинсонизм у больных им. Длительность синдрома до 2 недель, но вегетативные расстройства могут сохраняться до 2 мес. При длительном (более 1 г) злоупотреблении циклодолом страдают когнитивные функции.

4.2.8. Токсикомании

В предыдущих параграфах по мере изложения материала помимо наркотиков было рассказано о веществах и препаратах, не внесённых в Перечень наркотических и запрещённых средств, но вызывающих зависимости, протекающие по тому же типу, что и наркотики, о которых рассказывалось в соответствующем параграфе. Это токсикомании, вызываемые веществами с тем же типом действия: опиоидами, стимуляторами, седативными средствами, психотомиметиками. Если злоупотребление этим веществом станет угрожающих размеров (т.е. оно достигнет социального критерия наркотика), такое вещество могут внести в Перечень (т.е. оно достигнет юридического критерия наркотика) и оно станет настоящим наркотиком. Уже говорилось о табачной зависимости (см. 4.2.2.), о алкоголизме (см. 4.2.1.), которые официально также не считаются наркоманиями. Здесь речь пойдёт о веществах, которые вызывают зависимости, но сами не относятся к наркотикам и не имеет «родственников» сре-

ди наркотиков, т. е. о веществах, которые выпадают из этой классификации.

Злоупотребления летучими веществами.

Прежде всего, это так называемые летучие вещества, обычно обладающие сильным запахом, — различные промышленные жидкости, растворители, клеи. Их нюхают, чтобы вызвать изменения сознания, галлюцинации, эйфорию. Помимо этих летучих органических соединений для получения изменения состояния психики иногда злоупотребляют такими веществами, как летучие нитриты и газы для наркоза. Поскольку все эти средства применяют путём вдыхания, все они называются *ингалятами*.

Злоупотреблению ингалятами способствует их относительно низкая цена, доступность, во многих случаях быстрое восстановление без сильных побочных эффектов.

Такие ингаляции иногда становятся модными в какой-то группе, обязательными для принадлежности к этой группе. Применение того или иного средства в определённой группе может обуславливаться его свойствами. Например, бензин популярен среди малообеспеченных групп населения развитых стран из-за своей относительно низкой цены, а нитриты распространены среди гомосексуалистов, поскольку усиливают у них половое возбуждение.

Бездомные и бродяги, которым летучие вещества служат заменителями наркотиков, называют эти соединения «освежителями», «раздевалкой», «лунным газом», «медузой» (Ж. Назаралиев, 2001).

Если первый опыт проходит успешно, злоупотреблявшие стремятся повторить его. В конце концов, повторные применения вещества могут приводить к зависимости.

Сообщения о злоупотреблении промышленными пахучими веществами, появились в 60-х годах XX века: дети и подростки нюхали клеи, бензины, растворители, очистители, лаки, нитрокраски, газ бутан для зажигалок, паяльных ламп, туристских печек (эти средства перечислены в учебниках В.А. Гавенко и соавт., 2003, Л.С. Фридмана и др., 2000, П.Д. Шабанова, 2003). В МКБ-10 такие вещества отнесены к *летучим растворителям* в подразделе F-18. Ими злоупотребляют в первую очередь подростки и юноши, впервые сталкивающиеся с веществами, изменяющими сознание и психику, а также представители малообеспеченных слоёв общества. К группам риска можно отнести и людей, находящихся в изоляции от общества (например, в заключении), а также тех, кто имеет лёгкий доступ к таким веществам, вынужден сталкиваться с ними в процессе производственной деятельности (например, работники медицины или соответствующих видов промышленности).

Легучими растворителями злоупотребляют с 8-летнего возраста. Это «увлечение» продолжается до 15, реже до 18 лет, чаще среди мальчиков. Затем злоупотребляющие совсем бросают применение таких веществ или переходят на алкоголь, каннабиноиды, другие вещества, вызывающие настоящую наркотическую зависимость.

Методы применения средства, подробно описанные у П.Д. Шабанова (2003) и Л.С. Фридмана и соавт. (2000), зависят от его консистенции. При осмотре пациента, во время разговора с ним могут обнаружиться какие-нибудь приспособления для ингаляции. Это позволяет подозревать злоупотребление веществами таким путём.

Чаще всего вдыхают из пакета («метод мешка»), в который положена вата, марля, кусочек ткани, смоченные растворителем, или помещено немножко самого легучего вещества. Мешок приоткрывают у рта или носа и вдыхают пары. Сам растворитель или что-то смоченное им можно помещать в пакет, который надевается на голову. Вещество может наливать в ёмкость (например, в пластиковую бутылку со срезанным верхом) или им смачивается кусочек ткани (носовой платок, рукав, пола одежды) и пары вдыхаются. Ингалят может разбрызгиваться или распыляться под одеялом. Для некоторых средств имеются специальные технологии применения, например, в тех случаях, когда продукт невозможно непосредственно использовать и его приходится предварительно фильтровать, осаживать, переплавлять и т.п.

Психогенный эффект достигается после нескольких глубоких вдохов (часто для большего поглощения вещества после каждого вдоха делают маленькую паузу). При первых злоупотреблениях может нарушаться координация движений, схема тела, восприятие пространства. В зависимости от ингалята возможны тахикардия, першение в горле, слюно- и слезотечение, кашель, покраснение лица и склер, расширение зрачков. Если вдыхание вещества продолжается, начальный подъём настроения переходит в радость и эйфорию. Характерны галлюцинации, наблюдаемые в виде «картинок», содержание которых может неоднократно повторяться. Возможно изменение тембра звуков. Все эти воздействия, даже вызывающие страх, приятны. На поздних стадиях опьянения «картинки» воспринимаются как реальность, опьяневший реагирует на них, как на действительные события, — убегает, нападает и т. п. Возможно самоотчуждение и наблюдение за собой «со стороны». Некоторые наркологи выделяют последовательные фазы опьянения. Такое состояние продолжается от нескольких минут до 2 ч. после прекращения ингаляции. В процессе пробуждения состояния развиваются в обратном направлении. После пробуждения кажется, что «выклю-

чение» продолжалось очень долго. Воспоминания о изменённом состоянии и «картинках» нечёткие. Какое-то время трудно сосредоточиться. После интоксикации часты вялость, слабость, пониженное настроение, головные боли, сладкий привкус во рту, тошнота, рвота. Такое последствие может длиться несколько часов, а в некоторых случаях до 3 суток.

При многократных злоупотреблениях эффект летучего вещества изменяется: эйфория возникает почти сразу, возможно управление содержанием галлюцинаций (больной как бы просматривает интересующую его тематику как кассету), они запоминаются и о них впоследствии часто рассказывают, возможно управление глубиной опьянения, регуляция дыхания, во время опьянения можно ходить, в том числе посещать компании. Негативные последствия опьянения, останавливающие многих от регулярности использования вещества, исчезают при многократном применении ингалята.

Систематическое злоупотребление может установиться после 4–5 «успешных» применений летучего растворителя, но обычно эпизодическое использование такого вещества продолжается 6 месяцев, иногда до 1 года. За это время развивается психическая зависимость, т.е. токсикомания, проявляющаяся в виде обсессивного влечения к веществу и привыкания, — эффективная доза повышается в 2–3 раза, длительность ингаляции может возрасть до нескольких часов. Больной начинает злоупотреблять веществом в одиночку, а при его вдыхании не скрывается ни от кого, в том числе и от близких.

Хотя «пробует» летучие растворители значительная часть детей и подростков, токсикоманами становятся лишь несколько процентов из них. Остальные переходят на более дорогие каннабиноиды, на алкоголь, в конце концов на настоящие наркотики, а так как значительная часть пробовала ингаляты, чтобы проявить себя, не отставать от «крутых» сверстников, эта часть (а их большинство) начинает просто курить табак.

Изменение условий жизни может прекратить злоупотребление летучим веществом, однако резкое прекращение его приёма в тех же условиях приводит к нарушениям, похожим на абстинентный синдром: к концу 1-х суток отмены на фоне злобной подавленности расширяются зрачки, появляется головная боль, дрожь пальцев рук и подёргивания отдельных мышц, языка, закрытых век, усиливаются сухожильные рефлексы и общая моторная активность; на 2-е сутки повышается давление, учащаются сердцебиения, появляются тревожность, насторожённость, агрессивность и замкнутость, больные угрожают самоубийством; затем всё сменяется падением активности и тоской. Затем нарушения уменьшаются в обратном порядке.

Проявление отмены длится 10–15 дней и сразу прекращается выдыханием вещества. Периодические расстройства настроения могут возникать в течение 2 мес. после прекращения применений.

Хроническое злоупотребление этими веществами приводит к токсическим энцефалопатиям и психорганическому синдрому: ухудшается память, внимание, снижается интеллект, обедняется психическая деятельность, речь становится плоской, повторяющейся, для настроения характерны апатия и мрачная агрессивность. Внешне такие больные истощены, антигигиеничны. Из-за снижения иммунитета очень вероятны инфекционные заболевания, из-за поражения печени — гепатит, из-за поражения почек — нефрит.

Эффект летучих растворителей связывают с угнетением коры, а при повышении концентрации вещества в крови — подкорковых и стволовых структур мозга. Точные биохимические механизмы действия этих соединений неизвестны, но во многих отношениях эффекты таких веществ сходны с действием летучих и газообразных средств для наркоза. Кроме того, многие из летучих растворителей тяжелее кислорода и их вдыхание создаёт аноксию, что дополнительно изменяет состояние ЦНС.

Все эти вещества жирорастворимы и хорошо проникают из вдыхаемого воздуха в кровь, а из крови через ГЭБ в мозг. В другие ткани эти ингаляты попадают значительно медленнее. Хотя действие таких соединений ощущается уже через несколько секунд после вдыхания, максимальной концентрации в мозге они достигают только через 15–30 мин. после ингаляции. Период полусуществования в организме может занимать от нескольких часов до нескольких дней (!) в зависимости от конкретного вещества. Выводятся летучие растворители в неизменном виде через лёгкие или почки, какая-то часть разрушается в печени. Именно метаболиты оказывают токсическое действие на органы и ткани организма.

Конкретные вещества могут вызывать специфические повреждения, — ожоги, травмы и др. Возможна смерть пользователя из-за удушья (аспирации и асфиксии), особенно при ингаляции через пакет, надетый на голову: потеря сознания и даже просто контроля ведёт к передозировке. Л.С. Фридман и соавт. (2000) основной опасностью считают «внезапную смерть от вдыхания», которая наступает вследствие остановки сердца вслед за аритмией, урежением частоты сердечных сокращений (брадикардией) и падением давления крови в сосудах (гипотензией).

Нитриты были широко известны как кардиотропные средства и применялись для ослабления стенокардии. Большинство слышало о нитроглицерине в не меньшей степени, чем о пеницилли-

не или аспирина, даже не представляя для чего используются эти лекарства. Однако сейчас, к началу XXI века, жидкие нитриты применяются в основном для получения опьяняющего эффекта: в кардиологии их заменили другие средства, в частности твёрдые и полужидкие, хорошо упакованные и точно дозируемые препараты нитроглицерина.

Как уже говорилось нитритами пользуются прежде всего гомосексуалисты для усиления полового влечения и создания «плавающей» эйфории, что облегчает налаживание контактов и увеличивает кровенаполнение пениса. Однако страх перед СПИДом, заболеванием которым якобы облегчают нитриты, и перед наркотиками в целом уменьшил распространённость этих ингалятов в несколько раз. Сейчас ими пользуются только 20% гомосексуалистов.

Эти летучие вещества могут распространяться не только как лекарственные препараты, но как освежители воздуха и средства для чистки электронного оборудования. По-видимому, благодаря распространённости, доступности и дешевизне нитриты хотя бы раз попробовала значительная часть подростков (преимущественно мужского пола): среди юношей эти вещества более 10 раз в месяц применял почти 1% опрошенных.

Нитрит вдыхают через специальную насадку на флакон, бутылочку, специальное приспособление, которое носят на шее в виде украшения, или иногда накапывают на вату из ампулы. Эффект наступает быстро и вскоре проходит. Он проявляется в виде лёгкого головокружения, эйфории, расторможенности, иногда лёгкого шума в ушах и снижения чёткости зрения («жёлтого тумана») и даже кожных высыпаний (сыпи, ожога), расслабления пищеводного и анального сфинктеров, тошноты, рвоты. Механизм эйфории и полового возбуждения при действии этих веществ неизвестен.

Наркотическое средство закись азота (см. 3.3.3.) имеет второе, неофициальное название «веселящий газ», поскольку вызывает чувство весёлого опьянения и сонливость: вдыхание 50–70% газа на 15–30 с. вызывает оживление («прилив») с последующей эйфорией. Через 2–3 мин. почти все эффекты исчезают.

Полагают, что эффекты закиси азота связаны с угнетением функций ЦНС путём воздействия на мембраны нейронов.

Этот газ не метаболизируется и выводится в неизменном виде через лёгкие. Закись азота замещает кислород и подавляет дыхательный центр, что определяет риск удушья при его применении: обратное выделение газа из крови в лёгкие и урежение выдыхательных движений продлевает гипоксию. Возможна также баротравма и обморожение ротоглотки при вдыхании сжатого газа

Закистью азота злоупотребляют редко. С этой целью его применяют подростки и люди, имеющие доступ к газу.

Газ применяют в медицине, — в анестезиологии и стоматологии. Он хранится в промышленных условиях на специальных складах. С его помощью нагнетают топливо в гоночную машину. Газ используется в огнетушителях, поскольку не горит. В пищевой промышленности благодаря бактериостатическим свойствам этот газ применяется в качестве диспергирующего вещества, т. е. пропеллента, для приготовления некоторых видов пищи, например, взбитых сливок.

Для злоупотреблений газ получают из баллонов, в которых он хранится, из промышленных упаковок, из огнетушителей, из диспергирующего (пропеллентного) устройства.

Известны случаи злоупотребления этиловым эфиром (см. 3.3.3.), однако они крайне редки и встречаются у людей, профессионально соприкасающихся с этим общим анестетиком. В этих случаях вдыхание паров эфира повышает настроение, лёгкая весёлость сочетается с моторной активацией. Зависимость выражается в желании подышать эфиром, в ухудшении настроения, бессоннице при многодневной отмене. Такие проявления отмены длятся до 6 дней. Хроническое применение эфира повреждает печень, ведёт к появлениям признаков энцефалопатии.

Специфических антидотов или средств против зависимости от того или иного ингалята нет. Для устранения признаков острого отравления обычно достаточно прекращения вдыхания вещества и восстановление нормальной вентиляции лёгких в течение нескольких минут. Остальное лечение направлено против нарушений тех или иных функций, сопровождающих интоксикацию или явившихся её следствием.

Злоупотребление ненаркотическими анальгетиками.

Помимо своего основного (обезболивающего) предназначения ненаркотические анальгетики изредка применяются с целью вызвать побочное действие — небольшую эйфорию. Такой эффект способны вызвать многие широко известные и распространённые препараты, например, анальгин (см. 3.3.1.), а также амидопирин, фенацетин. Эти лекарства недороги, свободно отпускаются в аптеке и их применение не вызывает подозрений у окружающих.

У некоторых людей эти средства вызывают повышение настроения, моторную активацию, многословие. Регулярный приём препарата приводит к неустойчивости эмоционального фона и изменяет личность тем же образом, что и прочие токсикомании. Отмена препарата вызывает психические и соматические нарушения, — трево-

жность, головные боли, расстройство сна, пищеварения, могут быть судорожные припадки. Длительное злоупотребление средством может закончиться изменением личности по эпилептоидному типу, — больные становятся медлительными, угрюмыми, недоверчивыми, раздражительными, не выносят шума. Выражение лица становится безразличным или злобным. Возможны сумеречные расстройства сознания, а судорожные припадки могут стать постоянными, не зависящими от приёма или отмены анальгетика, которым злоупотреблял больной. Головные боли могут стать постоянными, возможно нарушение походки и артикуляции, дрожание рук. Эти изменения необратимы и развиваются особенно быстро при политоксикомании, включающей ненаркотические анальгетики как один из компонентов.

Регулярный приём этих анальгетиков нарушает функционирование многих внутренних органов и систем. У таких токсикоманов кожа сереет, из-за сниженного аппетита они худеют, у них бывают анемии, нефриты, сыпь. Часто непосредственно от внутренних расстройств больной и умирает.

Злоупотребление антигистаминными средствами.

Антигистаминные препараты, — димедрол, дипразин (пипольфен), используемые для лечения аллергий, обладают побочным седативным действием, что обуславливает злоупотребление ими по тому же сценарию, что и другими седативными средствами. Однако токсикоманы редко применяют для воздействия на психику антигистаминный препарат как самостоятельное средство. Обычно его используют как дополнение к основному веществу: антигистаминный препарат усиливает наркогенный эффект последнего.

Например, антигистаминные средства облегчают достижение «оглушения» алкоголем. Димедрол продлевает действие опиоида.

Действие димедрола на психику сходно с эффектом противопаркинсонического центрального холиноблокатора циклодола (см. 3.3.7. и 4.2.7.). На их фоне развиваются калейдоскопические галлюцинации, как бы продолжающие события, предшествовавшие введению препарата. Димедроловая галлюцинация не осознаётся и на неё больной реагирует как на реальные события, что может быть опасно как для самого больного, так и для окружающих. Затем появляется астения.

Словарь-указатель

Абстинентный синдром — см. *синдром отмены*.

Абстиненты — люди, не принимающие алкоголь: абсолютные абстиненты совсем не употребляют спиртные напитки; относительные абстиненты пьют под влиянием ситуации не больше 2–3 раз в году, количество напитка в пересчёте на этанол каждый раз не превышает 40 мл (см. 4.2.1.).

Абстиненция — см. *синдром отмены*.

Абсолютные абстиненты — см. *абстиненты*.

Агональная стадия — IV, последняя стадия «общего наркоза» (см. 3.3.3.).

Агонист вещества — соединение, вызывающее эффект, аналогичный веществу (см. 1.3.).

Агонисты опиоиды — опиоиды, взаимодействующие со всеми типами опиоидных «рецепторов» (см. 3.3.2.).

Агонисты-антагонисты опиоиды — опиоиды, активирующие один тип и блокирующие другой тип опиоидных «рецепторов» (см. 3.3.2.).

Агонисты бензодиазепиновых рецепторов — одна из 2 групп средств с седативным эффектом, включающая «производные бензодиазепина» и «небензодиазепиновые препараты» (см. 3.3.5 и 3.3.6.).

Адаптации болезни — см. *болезни адаптации*.

АДГ — см. *антидиуретический гормон*.

Аддиктивное поведение (от англ. addiction — наркомания, нехорошая привычка) — термин, которым в российской наркологии называется злоупотребление веществами, изменяющими психическое состояние, если зависимости от этих веществ ещё нет (см. 4.1.1.) (см. также *наркотизмы* и *периодические наркотизации*).

Аддитивный эффект — см. *суммированный эффект*.

Аденилатциклаза — «второй посредник» (см. 1.4.).

Аденогипофиз — передняя часть «гипофиза», объединяющая его переднюю и среднюю доли (см. 1.4.4.).

Адреналин — «гормон»-катехоламин», выделяющийся мозговым слоем надпочечников (см. 1.4.2.). Образуется из «норадреналина» (см. 1.3.2.).

Адреногенитальный синдром — нарушение, возникающее вследствие отсутствия ферментов, необходимых для синтеза «кортизола» (см. 1.4.2.).

Адренокортикотропный гормон (*кортикотропин*, *АКТГ*) — полипептидный «гормон» «аденогипофиза» (см. 1.4.4.), активизирующий синтез «коры» «надпочечников».

Азафен — «трициклический антидепрессант» — неспецифический ингибитор обратного захвата «моноаминов» (см. 3.3.10.).

Азота закись — «газообразное вещество» из группы «средств для ингаляционного наркоза» (см. 3.3.3.). Применяется также с наркотическими целями (см. 4.2.8.).

Акромегалия — заболевание, развивающееся вследствие избыточности действия «гормона роста» у взрослых (см. 1.4.4.).

Активатор-«нейролептик» — «нейролептик» с выраженным активизирующим действием (см. 3.3.8.).

Активный транспорт — механизм проникновения вещества в организм против градиента концентрации с помощью специальных биологических транспортных систем, в том числе при энтеральном пути введения лекарства (см. 2.2.).

АКТГ — см. *адренокортикотропный гормон*.

Алкоголизм — психическое заболевание, характеризующееся патологическим влечением к алкогольным напиткам и сопровождающееся физическими и психическими нарушениями (см. 4.2.1.).

Алкогольные галлюцинозы — «металкогольные психозы», развивающиеся, как и делирии, в виде «синдрома отмены», но встречающиеся реже (см. 4.2.1.). Могут быть острыми, подострыми (затяжными) и хроническими.

Алкогольный делирий — см. *белая горячка*.

Алкогольный псевдопаралич — алкогольная энцефалопатия, при которой наблюдается слабоумие (см. 4.2.1.).

Алкогольный синдром плода — нарушения развития ребёнка при внутриутробном действии алкоголя (см. 4.2.1.). Характеризуется задержкой развития всего тела, характерными «лицевыми признаками», повреждением ЦНС и отдалёнными нарушениями психики.

Алкогольный эффект плода — нарушения развития ребёнка при внутриутробном действии алкоголя (см. 4.2.1.). Характеризуется прежде всего нервно-психическими нарушениями, отставанием интеллектуального развития.

Аллергии — см. *аллергические реакции*.

Аллергические реакции (аллергии) — защитные иммунные реакции на химические вещества, в том числе «лекарственные препараты», когда эти вещества выступают в роли антигенов (см. 2.4.3.).

Аллергический энцефалит — неврологическое «аутоиммунное заболевание», при котором повреждается и частично рассасывается миелиновая оболочка аксонов (см. 1.5.).

Алпразолам — бензодиазепиновый «транквилизатор» средней продолжительности действия (см. 3.3.6.).

Альдостерон — жизненно важный «гормон», минералокортикоид, вырабатывается «клубочковой зоной» «коры» «надпочечников» (см. 1.4.2.).

Амидопирин — «ненаркотический анальгетик», который может применяться с наркогенными целями (см. 4.2.8.).

Амизил — «транквилизатор», «м-холинолитик», «обратимый блокатор» центральных и периферических «холинорецепторов» (см. 3.3.6.).

Аминазин (хлорпромазин) — первый «нейролептик» (см. 3.3.8.).

Аминептин — «антидепрессант», угнетающий «обратный захват» «дофамина», а не традиционных «норадреналина» и/или «серотонина» (см. 3.3.10.).

Амитриптилин — «трициклический антидепрессант» — неспецифический ингибитор обратного захвата «моноаминов» (см. 3.3.10.).

Амобарбитал — седативный барбитурат с наркогенными свойствами (см. 4.2.6.).

Ампула — герметичное устройство для стерильного хранения «инъекционной формы» лекарства (см. 2.1.).

Амфетамин — один из наиболее эффективных «психостимуляторов» (см. 3.3.11. и 4.2.5.).

Анабазин — «конкурентный агонист» «н-холинорецепторов», имитирующий действие никотина (см. 4.2.2.). Используется для облегчения отвыкания от курения. Содержится в пленках, «жевательных резинках» и «таблетках».

Аналептики — препараты-оживители, используемые для активации функций организма при отравлениях, травмах, нарушениях внешнего дыхания (см. 3.3.4.). Функции ЦНС стимулируют.

Аналоги наркотических средств и психотропных веществ — соединения синтетического и естественного происхождения, сходные с наркотическими и психотропными веществами по химической структуре и фармакологическому (психоактивному) действию, но не включённые в «Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации», а объединённые в отдельный список (см. 4.1.1.).

Анальгин — один из наиболее распространённых «ненаркотических анальгетиков» (см. 3.3.1.). Из-за побочных эффектов (изменения состава крови) в некоторых странах не применяется. Им могут злоупотреблять с наркогенными целями (см. 4.2.8.).

Андрогены — см. мужские половые гормоны.

Анксиолитики — см. транквилизаторы.

Анозогнозия — игнорирование больным своего заболевания (см. 2.5.).

Анонимные алкоголики — товарищество выздоравливающих алкоголиков в США, объединившихся для лечения (см. 4.1.4.).

Анонимные наркоманы — товарищество выздоравливающих наркоманов в США, объединившихся для лечения (см. 4.1.4.).

Антабус — см. *тетурам*.

Антагонист (литик) вещества — соединение, вызывающее эффект, противоположный веществу, ослабляющее или уменьшающее действие «агониста» (см. 1.3.).

Антагонисты опиоиды — опиоиды, блокирующие все типы опиоидных «рецепторов» (см. 3.3.2.).

Антиамнестическое действие препарата — улучшение «лекарственным средством» памяти, нарушенной какими-то патогенными факторами (см. 3.3.12.).

Антидеполяризующие препараты — вещества (обычно «миорелаксанты»), предотвращающие взаимодействие «медиатора» с «рецептором» и таким образом недопускающие деполяризации концевой пластинки, возбуждения и сокращения мышечного волокна (см. 3.1.1.).

Антидепрессанты — психотропные препараты, применяемые для лечения «депрессий» (см. 3.3.10.).

Антидиуретический гормон (АДГ, вазопрессин) — пептидный «гормон» «нейрогипофиза», уменьшающий диурез (см. 1.4.4.).

Антипсихотические средства — см. *нейролептики*.

Антихолинэстеразные препараты — «лекарственные препараты», подавляющие «ацетилхолинэстеразу» (см. 3.1.1.).

Апоморфин — рвотное средство, применяемое при лечении «алкоголизма» (см. 4.2.1.).

Ардуан — «недеполяризующий» конкурентный «миорелаксант» длительного действия (см. 3.1.1.).

Асексуальность — отсутствие нормальной половой дифференцировки в онтогенезе вследствие недостаточности в крови половых гормонов (см. 1.4.1.).

L-аспарагиновая кислота — см. *L-аспартат*.

L-аспартат (L-аспарагинованая кислота) — эндогенный «лиганд» глутаматных NMDA-«рецепторов» (см. 1.3.8.).

Атеросклероз — неврологическое заболевание, сопровождается, в частности, нарушением мозгового кровообращения (см. 1.5.).

Атипичные «антидепрессанты» — «антидепрессанты», не относящиеся к «типичным (классическим) антидепрессантам» (см. 3.3.10.).

Атипичные нейролептики — «нейролептики», подавляющие прежде всего «негативную симптоматику» (см. 3.3.8.).

Атропин — м-«холинолитик» (см. 3.1.1.).

Атрофия мозга — группа неврологических заболеваний, связанных с разрушением ткани ЦНС (см. 1.5.).

Аутоиммунные заболевания — заболевания, при которых собственная иммунная система воспринимает какую-то часть своего организма как чужую ткань и начинает с ней бороться, формируя антитела (см. 1.5.).

Аутокринный способ передачи вещества — вещество, выделяющееся из клетки, воздействует на неё же по принципу обратной связи (см. 1.1., рис. 1.1А.). Контактный механизм взаимодействия клеток.

Аффинитет — способность вещества сцепляться с молекулярным рецептором (см. 1.1. и 2.4.).

Аффинность — сцепляемость (сила сцепления) вещества с молекулярным рецептором (см. 1.1. и 2.4.).

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин) — самый распространённый «ненаркотический анальгетик, салицилат (см. 3.3.1.).

Ацетилхолин — «медиатор» (см. 1.3.1.).

Ацетилхолинэстераза — фермент, разрушающий «ацетилхолин» (см. 3.1.1.).

Аэрон — «таблетки», в состав которых входит м-«холиноблокатор» «скополамин» (см. 3.1.1.). Используются для профилактики морской и воздушной болезни.

Базальная мембрана — неклеточная часть «гематоэнцефалического барьера»; расположена между «эндотелиальными клетками» капилляров и глиальными клетками (см. 1.5. и рис. 1.11.).

Базедова болезнь (тиреотоксикоз) — проявление «гипертиреоза» в зрелом возрасте (см. 1.4.3.).

Баклофен — фенильное производное «ГАМК», снижающее мышечное напряжение и уменьшающее боль (см. 3.1.1.). Стимулирует ГАМК-Б-«рецепторы». Обладает «ноотропными» свойствами (см. 3.3.12.). Относится к «миорелаксирующим» и болеутоляющим средствам.

Белая горячка (алкогольный делирий) — наиболее известный «металкогольный психоз», проявляющийся как синдром отмены (см. 4.2.1.).

Бемегрид — «аналептик», активирующий ЦНС путём улучшения синаптического проведения возбуждения (см. 3.3.4.).

Бенсеразид — ингибитор ДОФА-декарбоксилазы, обеспечивающей синтез «дофамина» из «ДОФА», что тормозит синтез «медиатора» и расход его предшественника за пределами мозга (сам «бенсеразид» через ГЭБ не проникает) (см. 3.3.7.). Применяют в комбинации с «L-ДОФА».

Биодоступность вещества — количество вещества, достигшее плазмы крови, относительно его исходного количества, введённого в организм (см. 2.2.); доля поглощённого вещества, участвующего в реализации эффекта (см. 2.3. и рис. 2.2.).

Биологическая стандартизация — способы определения активности веществ на биологических объектах по наиболее типичным эффектам (см. 2.1.).

Биологический барьер — морфофункциональная система, отделяющая орган и его ткань от других тканей организма и регулирующая обмен веществами между кровью и органом; любая стенка капилляра, через которую должно пройти вещество (см. 2.3).

Биологически активная субстанция — часть «лекарственной формы» в виде биологически активного вещества, обеспечивающего основной эффект «лекарственного препарата» (см. 2.1.).

Биологический критерий наркотического средства — см. «медицинский критерий наркотического средства» (см. 4.1.).

Блокатор (конкурентный антагонист) — «антагонист», эффект которого возникает при связывании с теми же «рецепторами», с которыми связываются «агонисты» (см. 1.3.).

Блокаторы кальциевых каналов — «лекарственные препараты», преимущественно из группы сердечно-сосудистых средств. Применяются и как «нормотимики» для подавления маний и для профилактики шизоаффективных расстройств (см. 3.3.9.).

Болезни адаптации — заболевания, развивающиеся вследствие длительного воздействия «стрессора», приводящие к истощению организма и требующие длительного напряжения, в том числе психологического (см. 1.4.2.).

Болезнь Аддисона — см. *бронзовая болезнь*.

Болезнь Альцгеймера — старческое слабоумие, связанное с апоптозом холинергических клеток коры мозга (см. 1.5. и 3.3.12.). Относится к «атрофиям мозга».

Болезнь Паркинсона — см. *паркинсонизм*.

Брадикинин — выделяется при воспалении и раздражает «ноцицептивные рецепторы», являясь одним из механизмов болевого ощущения (см. 3.3.1.). «Ненаркотические анальгетики» блокируют это раздражение.

Бредовые психозы как проявления «металкогольных психозов» — могут быть при опьянении в *эпилептоидной форме* (характеризуется страхом, подозрительностью, злобой, проявляющимися в хаотичных действиях, которые заканчиваются сном) и в *параноидной форме* (характеризуется сумеречным сознанием, страхом и гневом, проявляющимися в действиях, иногда слож-

ных, во время двигательного возбуждения; речь отрывочна) (см. 4.2.1.).

Броминизм — заболевание, вызванное отравлением «препаратами брома» (см. 3.3.6.).

Бромокриптин — «противопаркинсоническое средство», активирующее постсинаптические дофаминовые «рецепторы» (см. 3.3.7.).

Бронзовая болезнь (болезнь Аддисона) — заболевание, развивающееся при недостаточности продукции «коры» «надпочечников» (см. 1.4.2.).

Бужи — см. *лекарственные палочки*.

Бупренорфин — «наркотический анальгетик», «частичный агонист-антагонист» опиоидных «рецепторов» (см. 3.3.2.).

Бупропион — «антидепрессант», угнетающий «обратный захват» «дофамина», а не традиционных «норадреналина» и/или «серотонина» (см. 3.3.10.).

Буспирон — «транквилизатор», «частичный агонист» 5-НТ_{1А}-рецепторов, «постсинаптический антагонист» этих «рецепторов», «блокатор пре- и постсинаптических дофаминовых» D₂-рецепторов (см. 3.3.6.).

Буторфанол — «наркотический анальгетик», «частичный агонист-антагонист» опиоидных «рецепторов» (см. 3.3.2.).

Быстрая (форсированная) детоксикация — способ прекращения действия вещества, от которого у больного имеется «зависимость» (для прекращения действия «опиоида» применяют «налксон»): «антагонист» с большим, чем у вещества «аффинитетом», при «внутривенном введении» прекращает передозировку в течение секунд (см. 4.2.3.).

Быстрый (ионотропный) рецептор при действии на него информона изменяется конформационно, что приводит к открыванию ионного канала, встроенного в рецептор (см. 1.1., 1.3. и рис. 1.5.); этот рецептор обычно состоит из нескольких субъединиц (см. 1.1.).

В грудину — см. *интрастенально*.

Вагинальные «суппозитории» — разновидность суппозиторий, которые могут содержать вещества только для местного действия (см. 2.1.).

Вазопрессин — см. *антидиуретический гормон*.

Валидол — кардиотропный препарат, в состав которого входит комбинация «седативных средств» «препаратов валерианы» и «пустырника» (см. 3.3.6.).

Валокордин — кардиотропный препарат, в состав которого входит комбинация «седативных средств» «препаратов валерианы» и «пустырника» (см. 3.3.6.).

Вальпроат натрия (депакин) — «противоэпилептический препарат», активизирующий «ГАМК»-ергическую систему (см. 3.3.5.). Применяется как «нормотимик» (см. 3.3.9.).

Вегетотропные средства — препараты, влияющие на вегетативную нервную систему (см. 3.1.).

Везикулы — см. *синаптические пузырьки*.

Верапамил — сердечно-сосудистое «лекарственное средство» из группы «блокаторов кальциевых каналов», применяемое как «нормотимик» (см. 3.3.9.).

Вертебральные ганглии — узлы (ганглии) симпатической нервной системы, расположенные вдоль позвоночного столба (см. 3.1. и рис. 3.1.). Содержат тела норадренергических или холинергических «ганглионарных» нейронов, непосредственно иннервирующих органы и ткани.

Верхний мозговой придаток — см. *эпифиз*.

Взаимодействие медиатора с постсинаптическим рецептором — этап синаптической передачи после этапа «диффузии медиатора до постсинаптической мембраны» по синаптической щели перед этапом «терминации рецепторного цикла» (см. 1.3.). В результате этого взаимодействия в постсинаптической мембране открываются те или иные ионные каналы и возникает постсинаптический потенциал.

Влечение — специфическое чувство потребности в наркотическом средстве (см. 4.1.1.).

Внеклеточные депо — скопления веществ и тканей, с которыми связывается введённое вещество и таким образом выводится из эффекта и обмена веществ (см. 2.3.).

Внутриартериально — один из «парентеральных» путей введения «лекарственного препарата» с помощью инъекции (см. 2.2.2.).

Внутрибрюшинно — один из «парентеральных» путей введения «лекарственного препарата» с помощью инъекции (см. 2.2.2.).

Внутривенно — один из «парентеральных» путей введения «лекарственного препарата» с помощью инъекции (см. 2.2.2.).

Внутримышечно — наиболее распространённый «парентеральный» путь введения «лекарственного препарата» путём инъекции (см. 2.2.2.).

Внутриутробная фармакология — область фармакологии, изучающая воздействие веществ на эмбрион и плод (см. 2.4.6.).

Внутрь (перорально, через рот, per os) — наиболее распространённый энтеральный путь введения лекарственного препарата (см. 2.2.1.).

Врождённая гиперплазия надпочечников — синтез надпочечниками избыточного количества андрогенов с пренатального периода (см. 1.4.1.).

Вторичный «побочный эффект» — действие вещества, обусловленное последствиями «основного», «первичного» эффекта (см. 2.4.3.).

Вторичный (второй) посредник — вещество, усиливающее эффект гормона, возникающее после воздействия информона на metabotropic receptor, опосредующее передачу сигнала медиатором (см. 1.1. и 1.3.) или гормоном (см. 1.4.) к исполнительной клетке.

Второй посредник — см. *вторичный посредник*.

Выброс медиатора в синаптическую щель из синаптического пузрырька — этап синаптической передачи (см. 1.3.). Осуществляется после этапа «прихода потенциала действия» перед этапом «диффузии медиатора до постсинаптической мембраны».

Высшая терапевтическая доза — максимальная допустимая «эффективная доза»: большая «доза» может быть неэффективной или токсичной (см. 2.4.1.).

Газообразные вещества — группа «средств для ингаляционного наркоза» (см. 3.3.3.).

Галантамин — «антихолинэстеразный препарат» (см. 3.1.1.).

Галлюциногены — «психотомиметики», вызывающие галлюцинации (см. 4.2.7.). Могут вызывать «зависимость» и применяться с наркотическими целями.

Галоперидол — «нейролептик» с «неспецифическим действием» (см. 3.3.8.).

Галоперидолдеканоат — «нейролептик», у которого «продлённость действия» обеспечивается замедлением высвобождения из тканевых депо (см. 3.3.8.).

Галоперидол-депо — «нейролептик», у которого «продлённость действия» обеспечивается замедлением высвобождения из тканевых депо (см. 3.3.8.).

Гамма-аминомасляная кислота — см. *ГАМК*.

ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) — тормозный «медиатор»-аминокислота (см. 1.3.6.). Предшественник и метаболит «глутамата» (см. 1.3.8.).

Ганглиоблокаторы — н-«холиноблокаторы», тормозящие передачу возбуждения в вегетативной нервной системе с преганглионарных нейронов на ганглионарные (см. 3.1.1.).

Ганглионарные нейроны — адренергические или холинергические нейроны симпатической нервной системы, тела которых расположены в «вертебральных» или «паравертебральных ганглиях» (см. 3.1. и рис. 3.1.). Могут быть как наадренергическими, так и холинергическими. Непосредственно иннервируют управляемый орган, ткань.

Гашиш — «наркотик» из смолы конопли, содержащий до 20% наиболее активного «каннабиноида» ТГК (см. 4.2.4.).

Гашишизм — «зависимость» от «гашиша» (см. 4.2.4.). Больные «гашишизмом» — гашишисты.

Гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) — морфофункциональная система, отделяющая центральную нервную систему от других тканей организма и регулирующая обмен веществами между кровью и мозгом (см. 1.2., 1.5., 2.3. и рис. 1.11.).

Гериаτρическая фармакология — фармакология, изучающая воздействие соединений на стареющий организм (см. 2.4.6.).

Гермафродитизм — один из видов «интерсексуальности», когда у одной особи (человека) имеются одновременно и женские, и мужские половые органы (см. 1.4.1.).

Героин — один из наиболее сильных «агонист» «опиоидных рецепторов», «наркотик» (см. 4.2.3.).

Геронтологическая фармакология — фармакология, занимающаяся процессами старения и продления активного периода жизни (см. 2.4.6.).

Гестаген — см. *прогестин*.

Гигроний — «ганглиоблокатор» кратковременного действия (см. 3.1.1.).

Гидрокортизон (кортизол) — «гормон» глюкокортикоид, выделяющийся «пучковой зоной» «коры» «надпочечников» (см. 1.4.2.).

Гидроксизин — «транквилизатор», «антагонист» центральных «м-холинорецепторов» (см. 3.3.6.).

Гипернефрома — опухоль «надпочечника», ведущая к гиперфункции его «коры» (см. 1.4.2.).

Гипернозогнозия — переоценка больным значения заболевания в своей жизни (см. 2.5.).

Гиперплазия надпочечников — см. *врождённая гиперплазия надпочечников*.

Гипертиреоз — заболевание, вызванное гиперфункцией «щитовидной железы» (см. 1.4.3.).

Гипогликемический шок — см. *инсулиновый шок*.

Гипонозогнозия — недооценка больным значения заболевания в своей жизни (см. 2.5.).

Гипоталамус — подбугорная область промежуточного мозга (см. 1.4.5. и рис. 1.10.).

Гипотиреоз — заболевание, вызванное недостаточностью щитовидной железы» (см. 1.4.3.).

Гипофиз (нижний мозговой придаток, гипофизарная железа) — структура мозга, как бы висящая под ним на ножке и состоящая из

железы «аденогипофиза», включающего переднюю и среднюю доли, и «нейрогипофиза», образованного задней долей и «срединным возвышением» (см. 1.4.4. и рис. 1.10.).

Гипофизарный гигантизм — заболевание, развивающееся вследствие избыточности действия «гормона роста» в раннем детстве (см. 1.4.4.).

Гипофизарный карликовый рост — заболевание, развивающееся вследствие недостаточности действия «гормона роста» в раннем детстве (см. 1.4.4.).

Гистамин — «медиатор»-«моноамин» (см. 1.3.5.).

Глиатилин — центральный холиномиметик с ноотропными свойствами (см. 3.3.12.).

Глицин — тормозный «медиатор»-аминокислота (см. 1.3.7.).

Глубокий наркоз — 3-й уровень «стадии хирургического наркоза» (III₃) (см. 3.3.3.).

Глутамат (L-глутаминовая кислота) — возбуждающий «медиатор»-аминокислота (см. 1.3.8.). Метаболит и предшественник «ГАМК» (см. 1.3.6.).

L-глутаминовая кислота — см. *глутамат*.

Глютетимид — седативный барбитурат с наркогенными свойствами (см. 4.2.6.). Включён в Список II Перечня запрещённых и ограниченных средств.

Гонадотропины — см. *гонадотропные гормоны*.

Гонадотропные гормоны (гонадотропины) — «гормоны» «аденогипофиза», регулирующие активность половых желёз (см. 1.4.4.).

Гонады — см. *половые железы*.

Гормон роста (соматотропный гормон, соматотропин) — «гормон»-пептид, вырабатываемый «аденогипофизом» и стимулирующий рост молодых организмов (см. 1.4.4.).

Гормоны — вещества-«информоны», выделяемые «эндокринными железами» (см. 1.4.).

Гормоны беременности прогестины (гестагены) — гормоны вырабатываемые жёлтым телом яичника при созревании яйцеклетки и готовности организма к зачатию (см. 1.4.1.).

Государственная фармакопея — сборник материалов, в которых указаны химические и физико-химические методы оценки качества лекарственных препаратов, выпускаемых промышленным путём (см. 2.1.).

Граафов пузырьёк — зрелый «фолликул», представляющий из себя «яйцеклетку» внутри окружённого оболочкой пузырька с жидкостью (см. 1.4.1.).

Гранулы — «твёрдая» «лекарственная форма» (см. 2.1.).

Гуморальный механизм взаимодействия клеток — клетки не контактируют непосредственно друг с другом, находятся на удалении друг от друга и взаимодействуют только через вещество, доставляемое каким-то носителем (см. 1.1.). Например, «эндокринное» взаимодействие с помощью «гормонов».

Двойной диагноз — диагноз больного, страдающего как психическим, так и наркологическим заболеванием (см. 4.1.3.).

Двойной слепой контроль — оценка эффективности «лекарственного препарата», когда ни врач, ни больной не ориентированы в том, где «плацебо», а где настоящее лекарство (см. 2.1.). Только третья лицо знает что где.

Дезипрамин — «трициклический антидепрессант», угнетающий «обратный захват» преимущественно «норадреналина» (см. 3.3.10.).

Депакин — см. вальпроат натрия.

Деперсонализаторы — см. *психотомиметики*.

Деполаризующие препараты — вещества, стойко деполаризующие н-«холинорецепторы» постсинаптической мембраны концевой пластинки рецепторов мышечных волокон, что ведёт к деполаризационному торможению (см. 3.1.1.).

Депрессии — психические заболевания, при которых качественное ухудшение настроения отличается стойкостью (см. 3.3.10.).

Детоксикация (например, «быстрая» или «форсированная») — см. «быстрая детоксикация».

Дженерики — препараты-двойники, то есть одно и то же «лекарственное средство», но имеющее разные фирменные названия (см. 2.1.).

Диазепам — бензодиазепин-транквилизатор с выраженным седативным и снотворным действием (см. 3.3.6.). Обладает наркогенной опасностью, используется при токсикоманиях (см. 4.2.6.).

Диклофенак — «ненаркотический анальгетик», производное фенилуксусной кислоты (см. 3.3.1.).

Димедрол — антигистаминный препарат, который может применяться с наркогенными целями (см. 4.2.8.).

Динорфины — один из видов «эндогенных опиоидных пептидов» (см. 1.3.9.).

Диоксоний — «миорелаксант» смешанного типа действия средней продолжительности (см. 3.1.1.).

Дипразин — антигистаминный препарат, который может применяться с наркогенными целями (см. 4.2.8.).

Дитилин — деполаризующий «миорелаксант» короткого действия (см. 3.1.1.).

Дифенин — «противосудорожный препарат» без выраженного седативного и снотворного эффектов (см. 3.3.5.).

Диффузия медиатора до постсинаптической мембраны — этап синаптической передачи после этапа «выброса медиатора в синаптическую щель» перед этапом «взаимодействия медиатора с постсинаптическим рецептором» (см. 1.3.). Во время диффузии выделившийся медиатор пребывает в синаптической щели.

«Дневные» анксиолитики — «транквилизаторы» с менее выраженным седативным и снотворным эффектами (см. 3.3.6.).

Доза — количество вещества (см. 2.4.1.).

Доксепин — «трициклический антидепрессант» — неспецифический ингибитор обратного захвата «моноаминов» (см. 3.3.10.).

Домен рецептора — см. *локус рецептора*.

Домперидон — препарат-«блокатор» дофаминовых «рецепторов» периферического рвотного центра. Применяют для подавления периферических побочных эффектов «L-ДОФА» при лечении «паркинсонизма» (см. 3.3.7.).

Допинг — метод или химическое средство, применяемое для достижения специальных, немедицинских целей (см. 4.1.1.).

L-ДОФА (леводопа) — «противопаркинсоническое средство», предшественник «дофамина» L-диоксифенилаланин, используемый при «паркинсонизме» для заместительной терапии (см. 3.3.7.).

Дофамин — «медиатор»-«катехоламин» (см. 1.3.3.). Предшественник «норадреналина» (см. 1.3.2.).

Драже — «твёрдая» «лекарственная форма» (см. 2.1.).

ЕД — см. *единицы действия*.

Единицы действия (ЕД) — условные единицы, в которых выражают активность веществ при «биологической стандартизации» (см. 2.1.).

Жаропонижающий эффект — снижение повышенной температуры при действии препарата (см. 3.3.1.). Оказывается «ненаркотическими анальгетиками», которые угнетают синтез «простагландинов», оказывающих пирогенное действие на гипоталамический центр терморегуляции. В норме синтез «простагландинов» не изменён, поэтому температура не повышена, угнетение синтеза «простагландинов» не снижает нормальную температуру и «жаропонижающий» эффект не проявляется.

Жевательные резинки — лекарственная форма, позволяющая вводить вещества через слизистую рта. Применяются, например, для снижения влечения к никотину и отвыкания от курения (см. 4.2.2.). В этом случае содержат «никотин» или «анабазин».

Женские половые гормоны (эстрогены) — «гормоны», определяющие половые отличия самок, выделяющиеся женскими «половыми железами» и в большем количестве, чем у самцов (см. 1.4.1.).

Женский тип — базисный тип полового развития (см. 1.4.1.). При отсутствии химических сигналов в виде гормонов в критический период онтогенеза большинство млекопитающих развивается по этому типу.

Женьшень корень и настойка — растительное средство, снижающее усталость и повышающее работоспособность (см. 3.3.11. и 3.3.12.).

Жёлтое тело — участок яичника на месте лопнувшего «граафова пузырька», вырабатывающее «прогестерон», гормоны беременности «прогестины» и гормон родов «релаксин» (см. 1.4.1.).

Жидкие «лекарственные формы» — растворы, настои, отвары, настойки, экстракты, слизи, эмульсии, суспензии, микстуры (см. 2.1.).

Жидкие летучие вещества — группа «средств для ингаляционно-го наркоза» (см. 3.3.3.).

Зависимость — потребность в веществе, развивающаяся после повторных воздействий (см. 2.4.4. и 4.1.). «Зависимость» может быть «физической» и «психической».

Зависимые половые признаки — половые признаки, которые после удаления половых желёз утрачиваются (см. 1.4.1.).

Затяжные алкогольные галлюцинозы — см. алкогольные галлюцинозы.

Злокачественный нейролептический синдром — редкий побочный патологический эффект «нейролептиков», не устраняемый отменой препарата (см. 3.3.8.).

Злоупотребление химическим средством — немедицинское применение средства, обычно обусловленное его воздействием на психику (см. 4.1.2.).

Ибога — африканский кустарник, содержащий вещества-«галлюциногены» (см. 4.2.7.).

Ибупрофен — «ненаркотический анальгетик», производное фенилпропионовой кислоты (см. 3.3.1.).

Идиосинкразия — повышение чувствительности после однократного воздействия вещества (см. 2.4.4.).

Избирательное антипсихотическое действие — устранение «нейролептиком» одного определённого психотического синдрома, — бреда, галлюцинаций, автоматизмов (см. 3.3.8.). Действие специфично для каждого препарата.

Избирательное взаимодействие — см. специфическое взаимодействие.

Избирательный эффект — см. специфический эффект.

Имап — «нейролептик», у которого «продлённость действия» обеспечивается замедлением всасывания в результате создания специального микрокристаллического депо (см. 3.3.8.).

Имипрамин — «трициклический антидепрессант», «ингибитор обратного захвата моноаминов» (см. 3.3.10.).

Иммуноподобный фактор роста — соединение, которое выделяется «аденогипофизом» и непосредственно ускоряет рост молодых организмов после действия на этот фактор «гормона роста» (см. 1.4.5.).

Ингаляты — летучие вещества, которыми «злоупотребляют» путём вдыхания (см. 4.2.8.).

Ингаляционно — один из «парентеральных» путей введения летучих и газообразных лекарственных препаратов» (см. 2.2.2.).

Ингибин (фолликулостатин) — «гормон», синтезирующийся в клетках Сертоли и подавляющий сперматогенез (см. 1.4.1.).

Ингибиторы MAO — «типичные антидепрессанты», механизм действия которых связан с угнетением фермента MAO (см. 3.3.10.).

Ингибиторы MAO-A обратимого действия — «антидепрессанты», угнетающие на время активность фермента MAO только формы MAO-A (см. 3.3.10.).

Ингибиторы обратного захвата моноаминов — «антидепрессанты», эффект которых связан с торможением «обратного захвата» «серотонина» и «норадреналина» пресинаптическим окончанием, что приводит к накоплению этих «медиаторов» около «постсинаптических рецепторов» и, как следствие, к усилению их действия (см. 3.3.10.).

Индивидуальная «эффективная доза» — «доза», эффективная для данного конкретного пациента (см. 2.4.1.).

Индометацин (метиндол) — «ненаркотический анальгетик», производное индолуксусной кислоты (см. 3.3.1.).

Индопан — «антидепрессант»-«неизбирательный ингибитор MAO обратимого действия» (см. 3.3.10.).

Инказан — «антидепрессант»-«неизбирательный ингибитор MAO обратимого действия» (см. 3.3.10.).

Инсулиновый (гипогликемический) шок — приступ вследствие падения содержания сахара в крови под действием инсулина (см. 1.4.3.).

Инсульт — неврологическое заболевание, связанное с нарушением мозгового кровообращения.

Интермедин — см. *меланоцитстимулирующий гормон*.

Интерсексуальность — наличие и женских, и мужских черт у одной особи (обычно вследствие выработки мужских и женских гормонов в равном избыточных количествах) (см. 1.4.1.).

Интерстициальная ткань — внутрисекреторная часть «яичника», в ней находятся «фолликулы» и «жёлтые тела» (см. 1.4.1.).

Интраназально (через слизистую носа) — путь введения «лекарственного препарата» частично минующий «ГЭБ» (см. 2.2.2.).

Интрастенально (в грудину) — один из «парентеральных» путей введения «лекарственного препарата» с помощью инъекции (см. 2.2.2.).

Информоны (регулины, эргоны) — носители, передатчики информации, основная роль которых заключается в координации функций клеток и их интеграции в единый организм (см. 1.1.).

Инъекционная форма — «лекарственная форма» для инъекционно-го введения (см. 2.1.). Может быть жидкой, а может быть в герметичной «ампуле» или «флаконе» в виде порошка. Главное — стерильность.

Ионотропный рецептор — см. *быстрый рецептор*.

Ионофоретически — путь введения ионизированных «лекарственных препаратов» с кожи и слизистых (см. 2.2.2.).

Иприндол — «атипичный антидепрессант», «трициклический антидепрессант», не тормозящий «обратный захват» «медиаторов» (см. 3.3.10.).

Ипрониазид — «типичный антидепрессант», «ингибитор МАО» (см. 3.3.10.).

Кажущийся объём распределения — объём, в котором было бы равномерно распределено всё введённое вещество, если бы оно имело ту же концентрацию, что и в плазме крови (см. 2.3.).

Калия бромид — один из «препаратов брома», относящихся к «седативным средствам» (см. 3.3.6.).

Кальмодулин — эндогенный белок, регулирующий многие функции клетки, выполняющий, в частности, функции вторичного посредника (см. 1.4.).

Камфора — «аналептик», активирующий ЦНС путём улучшения синаптического проведения возбуждения (см. 3.3.4.).

Камфора бромистая — один из «препаратов брома», относящихся к «седативным средствам» (см. 3.3.6.).

Каннабиноиды — «психоактивные вещества», получаемые из различных видов «конопли» (см. 4.2.4.).

Карбамазепин — «противосудорожное средство» с антипсихотической, антидепрессивной и болеутоляющей активностью (см. 3.3.5.). Применяется как «нормотимик» (см. 3.3.9.).

Карбахолин — м,н-холиномиметик (см. 3.1.1.).

Карбидопа — ингибитор ДОФА-декарбоксилазы, обеспечивающей синтез «дофамина» из «ДОФА», что тормозит синтез «медиатора» и расход его предшественника за пределами мозга (сама «карбидопа» через ГЭБ не проникает) (см. 3.3.7.). Применяют в комбинации с «L-ДОФА».

b-карболины — непептидные эндогенные «лиганды» «ГАМК» (см. 1.3.6).

Карпипрамин — «нейролептик»-«активатор» (см. 3.3.8).

Кастрация — удаление мужских половых желёз (см. 1.4.1.).

Кат — съедобный кустарник, листья которого, содержащие амфетаминоподобные вещества «катин» и «катинон», жуют аборригены Аравийского полуострова и Восточной Африки (см. 4.2.5.).

Катин — амфетаминоподобное вещество, содержащееся в листьях съедобного кустарника, «ката» (см. 4.2.5.).

Катинон — амфетаминоподобное вещество, содержащееся в листьях съедобного кустарника, «ката» (см. 4.2.5.).

Катаболизм — инактивация, например, гормона (см. 1.4.).

Катехоламины — группа «информонов» («дофамин», «норадреналин» и «адреналин»), входящая в состав «моноаминов» (см. 1.3.2.).

Кетамин — «неингаляционный анестетик кратковременного действия» (см. 3.3.3.). Им могут злоупотреблять с наркотическими целями как «психотомиметиком» (см. 4.2.6.).

Клетка-мишень — клетка, на которую действует информон; обычно эта клетка имеет специальные рецепторы (см. 1.1.).

Климатерический период — период жизни, связанный с постепенным исчезновением способности к размножению (см. 1.4.1.).

Клиренс — доля биологической жидкости с лекарственным препаратом, полностью очищаемая от него за единицу времени (см. 2.3.).

Клозапин — «атипичный нейролептик» с седативными свойствами (см. 3.3.8.).

Кломипрамин — «трициклический антидепрессант», угнетающий «обратный захват» преимущественно «серотонина» (см. 3.3.10.).

Клоназепам — бензодиазепиновое «противоэпилептическое средство» с анксиолитической активностью (см. 3.3.5.).

Клубочковая зона — наружная зона «коры» надпочечников (см. 1.4.2.).

Кодеин — умеренный «агонист» опиоидных «рецепторов», «наркотический анальгетик» с противокашлевым эффектом, может вызывать «зависимость» (см. 4.2.3.).

Кокаин — «местный анестетик» (см. 3.2.3.). Содержится в растении кока, изделия из которого в РФ запрещены как «наркотики», а оборот и использование самого «кокаина» ограничены (см. 4.2.5.).

Комбинированное действие «лекарственных препаратов» — «эффект» «лекарственных средств» при их совместном применении (см. 2.4.5.).

Комедиаторы — см. *сопутствующие* медиаторы.

Коммунальная антинаркотическая и антиалкогольная служба — общественная организация для борьбы с наркоманиями и алкоголизмом и для помощи наркоманам и алкоголикам (см. 4.1.4.). В неё входят социальные, медицинские работники, педагоги, юристы.

Коммуникативная система взаимодействия утилизонов — система межклеточной передачи веществ-метаболитов и энергии в виде веществ-энергоносителей, объединяющая этапы обмена веществ (см. 1.1.).

Коммуникативная система передачи информации (сигнальными системами) — система управления организмом, использующая гормоны (см. 1.1.).

Компульсивное влечение к веществу — непреодолимое стремление к соединению, когда его отмена ведёт к «синдрому отмены» (см. 2.4.4. и 4.1.1.).

Конечная стадия алкоголизма — см. стадии алкоголизма.

Конкурентный антагонист — см. *блокатор*.

Контактный механизм взаимодействия клеток — взаимодействующие клетки непосредственно контактируют друг с другом и выделяемое вещество тут же попадает на соседнюю клетку (паракринный способ действия, например, с помощью медиаторов) или на саму себя, т.е. на выделяющую клетку (аутокринный способ действия, например, медиатора на пресинаптический рецептор) (см. 1.1.).

Кора «надпочечников» — одна из двух желёз, из которых состоит надпочечник; составляет его наружную часть (см. 1.4.2., рис. 1.6.).

Кордиамин — «аналептик», активирующий ЦНС путём улучшения синаптического проведения возбуждения (см. 3.3.4.).

Корсаковский психоз — энцефалопатия, характеризующаяся ретроградной амнезией. Наблюдается и у «алкоголиков» (см. 4.2.1.).

Кортизол — см. *гидрокортизон*.

Кортизон — «гормон» глюкокортикоид, выделяющийся «пучковой зоной» «коры» «надпочечников» (см. 1.4.2.).

Кортиколиберин — гипоталамический «либерин» «адренокортикотропного гормона» (см. 1.4.5.).

Кортикостерон — «гормон» глюкокортикоид, выделяющийся «пучковой зоной» «коры» «надпочечников» (см. 1.4.2.).

Кортикотропин — см. *адренокортикотропный гормон*.

Косвенный «синергизм» — «синергизм», возникающий в результате «комбинированного действия» веществ, когда точка приложения этих веществ различна (см. 2.4.5.).

Котрансммитеры — см. *сопутствующие* медиаторы.

Кофеин — «аналептик»-«стимулятор» (см. 3.3.4., 3.3.11. и 4.2.5.), содержится в пищевых продуктах, может вызывать лёгкую «зависимость».

Кремы — разновидность «мягкой» «лекарственной формы» (см. 2.1.).

Кретинизм — проявление «гипотиреоза» в детском возрасте (см. 1.4.3.).

Кумуляция (накопление) — постепенное увеличение концентрации вещества до максимума («выход на плато») при его многократном введении (см. 2.3., рис. 2.3. и 2.4.).

Кураре — «экстракт» южноамериканских растений, содержащий «миорелаксант» «тубокурарин» (см. 3.1.1.). Использовался индейцами в качестве стрельного яда.

Курареподобные препараты смешанного типа действия — курареподобные «миорелаксанты», сочетающие деполяризирующие и антидеполяризирующие свойства (см. 3.1.1.).

Курареподобные средства короткого действия — курареподобные «миорелаксанты», длительность эффекта которых составляет 5—10 мин. (см. 3.1.1.).

Курареподобные средства средней продолжительности — курареподобные «миорелаксанты», длительность эффекта которых составляет 20-30 мин. (см. 3.1.1.).

Курареподобные средства длительного действия — курареподобные «миорелаксанты», длительность эффекта которых составляет больше 30 мин. (см. 3.1.1.).

Курсовая доза — количество лекарства на всё время лечения (см. 2.4.1.).

Лактотрофные клетки гипофиза — клетки (см. 1.4.4.), в которых синтезируется «пролактин».

Ламотриджин — «противосудорожное средство» (см. 3.3.5.). Применяется как «нормотимик» (см. 3.3.9.).

ЛД₅₀ — см. *50-процентная летальная доза*.

Леводопа — см. L-ДОФА.

Левомепромазин — «нейролептик»-«седатик» (см. 3.3.8.).

Лёгкая степень опьянения — см. степень опьянения.

Лёгкий наркоз — 2-й уровень «стадии хирургического наркоза» (III₂) (см. 3.3.3.).

Лекарственная зависимость — «зависимость» к «лекарственным препаратам» (см. 2.4.4. и 4.1.2.).

Лекарственная несовместимость — токсичность, возникающая в результате комбинированного действия препаратов в «терапевтических дозах» (см. 2.4.2.).

Лекарственная форма — состояние «лекарственного препарата», делающее его удобным для применения (см. 2.1.). Включает в себя «биологически активную субстанцию», «наполнитель» и часто «стабилизатор».

Лекарственное средство — см. *лекарственный препарат*.

Лекарственные палочки (бужи) — разновидность «лекарственной формы» (см. 2.1.).

Лекарственный паркинсонизм — «побочные эффекты» в виде экстрапирамидных расстройств (см. 3.3.8.). Характерны для длительного применения классических «нейролептиков».

Лекарственный препарат (лекарственное средство) — химическое средство лечения в виде определённой «лекарственной формы», юридически разрешённое для применения с целью лечения (см. 2.1.).

Летучие растворители — промышленные пахучие вещества (клеи, бензины, растворители, лаки, краски, газы и т.п.), используемые с наркогенными целями (см. 4.2.8.). В МКБ-10 выделены в подраздел F-18.

Либерины — рилизинг-факторы («гормоны»), стимулирующие синтез и высвобождение других «гормонов» при их недостатке (см. 1.4. и 1.4.5.).

Либидо — половое влечение у мужчин (см. 1.4.1.).

Лиганд — молекулы или ионы, связанные с какой-то органической молекулой в единый комплекс (см. 1.1.).

Лимонника плоды и настойка — растительное средство, снижающее усталость и повышающее работоспособность (см. 3.3.11.).

Линименты — разновидности жидких «мазей» (см. 2.1.).

Литик — см. *антагонист*.

Лития карбонат — наиболее распространённый «нормотимик» (см. 3.3.9.).

Лобелин — н-«холиномиметик» (см. 3.1.1. и 3.3.4.). Содержится в таблетках «Лобесил», применяемых для отвыкания от курения.

Лобесил — «таблетки», применяемые для отвыкания от курения (см. 3.1.1. и 3.3.4.). Содержат «н-холиномиметик» «лобелин».

Локус (домен) рецептора — один из трёх участков молекулярного рецептора (см. 1.1.). Это связывающий, сопрягающий и эффекторный локусы.

Лоразепам — бензодиазепиновое «противоэпилептическое средство-транквилизатор» (см. 3.3.5. и 3.3.6.).

ЛСД-25 — (ЛСД, диэтиламид лизергиновой кислоты, d-лизергид) (см. 2.4.4.) распространённый «наркотик» из группы «психотомиметиков» (см. 4.2.7.).

Люлиберин — гипоталамический декапептид (см. 1.4.4.), «либерин» «гонадотропных гормонов» «гипофиза».

Лютеинизирующий гормон — «гонадотропный гормон» «адено-гипофиза», стимулирующий развитие секреторных элементов в семенниках и яичниках (см. 1.4.4.).

Лютеотропный гормон — см. *пролактин*.

Магне В₆ — «седативное средство» для перорального введения, содержащее магний (см. 3.3.6.).

Магния сульфат — «седативное средство», применявшееся для регуляции функции возбудимых тканей и устранения дефицита магния (см. 3.3.6.).

Мадопар — препарат, в состав которого входит «бенсеразид», применяемый в комбинации с L-ДОФА для лечения паркинсонизма (см. 3.3.7.).

Мазь — «мягкая» «лекарственная форма» для наружного применения (см. 2.1.).

«Малые» антиконвульсанты — «противосудорожные средства», используемые также для лечения аффективных расстройств (см. 3.3.9.).

Маниакально-депрессивных психоз — психическое заболевание, характеризующееся чередованием стадий избыточно повышенного и чрезмерно подавленного настроения (см. 3.3.10.).

МАО — см. *моноаминоксидаза*.

Мапротилин — «атипичный антидепрессант», «тетрациклический антидепрессант» (см. 3.3.10.).

Марихуана — наиболее распространённый «наркотик» из высушенных и измельчённых стеблей конопли (см. 4.2.4.).

Медиатор (трансммиттер) — вещество, выделяемое нейроном для передачи сигнала на следующую, нервную или исполнительную, клетку (см. 1.1. и 1.3.).

Медицинский критерий наркотического средства — способность оказывать на ЦНС специфическое воздействие (обычно нейро- или психотропное), которое позволяет использовать это вещество для себя с немедицинскими целями (см. 4.1.1.).

Медленный (метаботропный) рецептор — молекулярный рецептор, при действии на который образуется последовательный ряд новых веществ, — «вторичных посредников», последний из которых открывает ионный канал, находящийся на удалении от рецептора; состоит из одной субъединицы (см. 1.1., 1.3. и рис. 1.5.).

Межовуляционного покоя период — фаза «эстрального цикла» между «предовуляционным» и «послеовуляционным» периодами (см. 1.4.1.).

Мезапам — «дневной транквилизатор» (см. 3.3.6.).

Мезокарб — «психостимулятор» из группы сиднониминов (см. 3.3.11.).

Меланин — пигмент, вырабатываемый под действием «меланоцитстимулирующего гормона» защищающий кожу и глаза от ультрафиолета (см. 1.4.5. и 1.4.6.).

Меланостатин — гипоталамический трипептид (см. 1.4.6.), тормозящий синтез и выделение «меланоцитстимулирующего гормона».

Меланоцитстимулирующий гормон (МСТ, интермедин) — пептидный «гормон» (см. 1.4.5.) «аденогипофиза», стимулирующий синтез пигмента «меланина».

Мелатонин — эпифизарный «гормон», участвующий в регуляции ритмических процессов (см. 1.4.6.).

Меллерил-ретард — «нейролептик», у которого «продлённость действия» обеспечивается замедлением всасывания в результате создания специальных капсул (см. 3.3.8.).

Меперидин — сильный «агонист» опиоидных «рецепторов», опиоид (см. 4.2.3.).

Мепротан — небензодиазепиновый «транквилизатор» (см. 3.3.6.).

Меридил — «психостимулятор» из группы пиперидинов (см. 3.3.11.).

Мескалин — «наркотик» из группы «психотомиметиков» (см. 4.2.7.).

Местное действие — локальное действие лекарственного препарата на месте его непосредственного приложения (см. 2.4.).

Метаботропный рецептор — см. *медленный рецептор*.

Метадон — сильный «агонист» опиоидных «рецепторов», опиоид (см. 4.2.3.).

Металкогольные психозы — расстройства психики, возникающие на II и III стадиях «алкоголизма», вследствие хронического злоупотребления алкоголем (см. 4.2.1.).

Метамфетамин — высокоактивный «психостимулятор» из группы «амфетаминов» (см. 4.2.5.).

Метофеназин — «нейролептик»-«активатор» (см. 3.3.8.).

Миансерин — двумерный «тетрациклический антидепрессант», неспецифический блокатор «обратного захвата» моноаминов (см. 3.3.10.).

Мидазолам — бензодиазепиновое средство короткой длительности действия, обладающее анксиолитическими и преимущественно снотворными свойствами (см. 3.3.6.).

Мидантан — «противопаркинсоническое средство», усиливающее выделение «дофамина» из оставшихся нейронов чёрной субстанции среднего мозга (см. 3.3.7.).

Миксидема — проявление «гипотиреоза» у взрослых (см. 1.4.3.).

Миметик вещества — «агонист», вызывающий эффект при непосредственном химическом связывании с «рецептором» вещества (см. 1.3.).

Минимальная действующая (пороговая) доза — минимальная доза, в которой лекарство ещё оказывает своё лечебное действие (см. 2.4.1.).

Миорелаксанты (н-холинолитики) — препараты, действующие на иннервацию скелетных мышц, блокирующие холинергическую нервно-мышечную передачу и таким образом приводящие к мышечному расслаблению (миорелаксации) и обездвиживанию (см. 3.1.).

Модулятор — вещество, изменяющее эффект «медиатора», но не обладающее самостоятельным физиологическим действием (см. 1.3.).

Мозговой слой «надпочечников» — одна из двух желёз, из которых состоит надпочечник; составляет его внутреннюю часть (см. 1.4.2., рис. 1.8.).

Моноаминоксидаза (МАО) — фермент, разрушающий «моноамины» (см. 3.3.8. и 3.3.10.). Есть 2 вида МАО — МАО-А и МАО-Б.

Моноамины — группа «информонов», включающая «катехоламины», «серотонин» и «гистамин» (см. 1.3.2.).

Морфин — основной «наркотический анальгетик», «агонист» опиоидов (см. 3.3.2.).

МСГ — см. *меланоцитстимулирующий гормон*.

Мужские половые гормоны (андрогены) — гормоны, определяющие половые отличия самцов, выделяющиеся мужскими половыми железами и в большем количестве, чем у самок (см. 1.4.1.).

Мускариновые (м-) холинорецепторы — подтип синаптических «рецепторов», у которых «миметиком» является мускарин (см. 1.3.1.).

Мускариномиметические средства — см. *м-холиномиметики*.

Мягкие «лекарственные формы» — мази, пасты, линименты и суппозитории (см. 2.1.).

Нагрузочная (ударная) доза — начальная высокая доза, выводящая вещество на «терапевтический диапазон» сразу, а не путём накопления (см. 2.3. и рис. 2.4.).

Надпочечники — парный орган, состоящий из двух желёз: наружной «коры» (коркового слоя) и внутреннего «мозгового слоя» (см. 1.4.2. и рис. 1.8.).

Накопление — см. *кумуляция*.

Налоксон — «антагонист» опиоидных рецепторов, их «блокатор» (см. 3.3.2.). Применяют при передозировке опиоидов (см. 4.2.3.).

Налтрексон — «антагонист» опиоидных рецепторов (см. 3.3.2).
Применяют для лечения наркоманий (см. 4.2.3.).

Наполнитель — часть «лекарственной формы» в виде вещества, в которое впрессовывается или в котором растворяется «биологически активная субстанция» (см. 2.1.).

Наркозные средства — см. *общие анестетики*.

Наркология — наука, изучающая последствия воздействия веществ, вызывающих зависимость (см. 4.1.1.).

Наркоман — больной наркоманией (см. 4.1.).

Наркомания — заболевание, обусловленное зависимостью от наркотического или психотропного средства (см. 4.1.1.).

Наркотизмы (периодические наркотизации) — эпизодические злоупотребления психоактивными средствами, не приводящие к наркотической зависимости (см. 4.1.1.).

Наркотики — см. *наркотические средства*.

Наркотическая зависимость — специфическое изменение состояния организма в результате повторных приёмов «психоактивного вещества», когда это вещество становится необходимо организму и он не в состоянии обходиться без этого вещества (см. 4.1.1.). Такая зависимость приводит к «наркомании» или «токсикомании».

Наркотические анальгетики — лекарственные средства, обладающие анальгетическим, снотворным и противокашлевым действием (см. 3.3.1.). Активизируют систему так называемого внутреннего подкрепления. Их эффект субъективно не ощущается. При многократном применении развиваются «толерантность» и «зависимость». Ими злоупотребляют как «наркотиками». Официально относятся к «Нейротропным средствам» (Класс 2), большинство принадлежит к группе 2.10 «Опиоидов, их аналогов и антагонистов». Наиболее известен «морфин».

Наркотический сон — угнетение активности параллельно с потерей чувствительности во всём организме при действии «общего анестетика» (см. 3.3.3.).

Наркотическое опьянение — особое состояние психики после однократного воздействия «наркотического средства», характеризующееся беспричинным удовольствием, ощущением радости, вседопустности и всевозможности, огромных перспектив, повышенным оптимизмом, т.е. эйфорией (см. 4.1.2.).

Наркотическое средство (наркотик) — вещество или химическое средство, которое благодаря специфическому воздействию на ЦНС может применяться с немедицинскими целями, это немедицинское использование приобрело социальную значимость, и это средство включено в «Перечень наркотических средств, психотропных ве-

ществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации» (см. 4.1.1.).

Настойка белладонны — см. настойка красавки.

Настойка красавки (белладонны) — «лекарственное средство», содержащее м-«холинолитик» «атропин» (см. 3.1.1.).

Натрия бромид — один из «препаратов брома», относящихся к «седативным средствам» (см. 3.3.6.).

Натрия оксибутират — «неингаляционный анестетик длительно-го действия», обладает антигипоксической активностью (см. 3.3.3.).

Натрия салицилат — см. ацетиловая кислота.

Начальная концентрация вещества — реальная концентрация вещества сразу после внутривенного введения (см. 2.3.).

Начальная стадия алкоголизма — см. стадии алкоголизма.

Негативная симптоматика — проявления психотического расстройства, когда в психическом состоянии чего-то не хватает по сравнению с нормой: наблюдается дефицит внимания, социальная отчуждённость, когнитивные нарушения (см. 3.3.8.).

Независимые половые признаки — половые признаки, сохраняющиеся и после удаления половых желёз (см. 1.4.1.).

Неизбирательные ингибиторы MAO необратимого действия — «антидепрессанты», необратимо подавляющие активность фермента «MAO» обеих форм (MAO-A и MAO-B) (см. 3.3.10.).

Неизбирательные ингибиторы MAO обратимого действия — «антидепрессанты», угнетающие активность фермента «MAO» обеих форм (MAO-A и MAO-B) только на время (см. 3.3.10.).

Неингаляционные анестетики — см. средства для неингаляционного наркоза.

Неингаляционные анестетики длительного действия — «средства для неингаляционного наркоза», действующие более 1 ч (см. 3.3.3.).

Неингаляционные анестетики кратковременного действия — «средства для неингаляционного наркоза», действующие до 15 мин. при внутривенном введении (см. 3.3.3.).

Неингаляционные анестетики средней продолжительности действия — «средства для неингаляционного наркоза», действующие 20–30 мин. (см. 3.3.3.).

Нейрогипофиз — часть «гипофиза», объединяющая его заднюю долю и «срединное возвышение» (см. 1.4.4.).

Нейрогормоны — соединения, которые выделяются из синаптического окончания нейрона не в синаптическую щель, а в окружающее межклеточное вещество, и далее распространяются как гормон (см. 1.1.).

Нейролептанальгезия — один из видов лекарственного обезболевания, при котором комбинируют «агонист» опиоидных «ре-

цепторов» и «нейролептик» (см. 3.3.2.). При этом анальгетический и антипсихотический эффекты достигаются при сохранном сознании.

Нейролептанестезия — один из видов «наркоза», при котором комбинируют «агонист» опиоидных «рецепторов», «нейролептик» и «общий анестетик» (см. 3.3.2.).

Нейролептики (антипсихотические средства) — класс «психотропных препаратов», нормализующих психику, т.е. способных уменьшить психотические нарушения, маниакальные возбуждения, оказывающие общеуспокаивающий эффект и как «побочное действие» вызывающие соматические изменения (см. 3.3.8.).

Нейрофармакология — наука, изучающая закономерности воздействия веществ на нервную систему (см. «Введение»).

Ненаркотические анальгетики — лекарственные средства, обладающие анальгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим действием, но не оказывающие влияния на функциональное состояние мозга (см. 3.3.1.). Их эффект субъективно не ощущается. Официально выделены в самостоятельный класс 3. «Ненаркотических анальгетиков, включая нестероидные и другие противовоспалительные средства». Наиболее известные представители — «аспирин» и «анальгин».

Необратимая «терминация синаптического цикла» — терминация, при которой медиатор разрушается и не может быть использован повторно (см. 1.3.).

Необратимое взаимодействие «лекарственного средства» с «мишенью» — такое взаимодействие препарата с «мишенью», при котором прекратить своё действие он может только путём разрушения или выведения в комплексе с «мишенью» (см. 2.4.).

Несахарное мочеизнурение — см. *несахарный диабет*.

Несахарный диабет (несахарное мочеизнурение) — заболевание, вызванное недостаточной секрецией «антидиуретического гормона» (см. 1.4.5.).

Неспецифическая мишень «лекарственного средства» — химические и морфологические системы, с которыми препарат связывается, но не оказывает действия, т.е. выводится из эффекта (например, «депонироваться») (см. 2.4.).

С неспецифическим действием «нейролептик» — «нейролептик» без выраженного седативного или активирующего действия (см. 3.3.8.).

Ниаламид — «антидепрессант»-«неизбирательный ингибитор МАО необратимого действия» (см. 3.3.10.).

Нижний мозговой придаток — см. *гипофиз*.

Никотиновое затухание — методика борьбы с курением, когда бросающий курить потребляет в день всё меньше и меньше никотина (см. 4.2.2.).

Никотиновые холинорецептры (n-холинорецепторы) — холинорецепторы, у которых «миметиком» является никотин (см. 1.3.1.).

Никотиновый пластырь — трансдермальное средство введения никотина не через лёгкие; применяется для снижения влечения к курению табака (см. 4.2.2.).

Нитразепам — бензодиазепин с выраженным анксиолитическим и снотворным эффектами (см. 3.3.6.). Обладает наркогенной опасностью, используется при токсикоманиях (см. 4.2.6.).

Нифедипин — сердечно-сосудистое «лекарственное средство» из группы «блокаторов кальциевых каналов», применяемое как «нормотимик» (см. 3.3.9.).

Номифензин — «антидепрессант», угнетающий «обратный захват» «дофамина», а не традиционных «норадреналина» и/или «серотонина» (см. 3.3.10.).

Ноотропы — «лекарственные средства», улучшающие когнитивные функции мозга, особенно как-либо нарушенные (см. 3.3.12.).

Норадреналин — «медиатор»-«катехоламин» (см. 1.3.2.). Образуется из «дофамина», предшественник «адреналина».

Нормотимики (тимоизолептики) — психотропные препараты для лечения циркулярных расстройств настроения (например, маниакально-депрессивных психозов) (см. 3.3.9.).

Ноцебо — отрицательный «плацебо»-эффект (см. 2.5.).

Ноэтики — «лекарственные средства», оптимизирующие высшие функции мозга как в норме, так и при различных патологиях («ноотропы», «психостимуляторы», препараты, не относящиеся к какому-либо классу фармакологических средств, — витамины, церебральные вазодилататоры, т.е. средства, улучшающие мозговое кровоснабжение, адаптогены и др. (см. 3.3.12.).

Обсессивное влечение — преодолимое влечение к веществу, когда человек постоянно помнит о соединении, но не погибает без него (см. 2.4.4. и 4.1.1.).

Обратимая «терминация синаптического цикла» — терминация, при которой медиатор не разрушается и может быть использован повторно (см. 1.3.). Обычно осуществляется с помощью «обратного захвата».

Обратимое взаимодействие «лекарственного средства» с «мишенью» — такое взаимодействие препарата с «мишенью», при котором вещество отсоединяется от «мишени» и дальнейший эффект зависит от того, подействует ли это вещество на ту же или другую «мишень» повторно или же разрушится, инактивируется или выведется (см. 2.4.).

Обратная связь — принцип управления, лежащий в основе механизма саморегуляции, при котором результат действия, функции, их эффект влияет на продолжение действия функции. Обратная связь может быть положительной и отрицательной. В первом случае изменение приводит к действиям, ведущим к ещё большим изменениям, например, повышение концентрации вещества приводит к активации его синтеза. Во втором изменения ведут к действиям, подавляющим эти изменения (в приведённом примере повышение концентрации вещества ведёт к торможению его синтеза) (см. 1.4.).

Обратный захват — поглощение пресинаптическим окончанием медиатора, выброшенного этим же пресинаптическим окончанием (см. 1.3.). Один из видов «нейронального захвата». Используется для «обратимой» «терминации синаптического цикла».

Общая анестезия — потеря чувствительности во всём организме при действии «общего анестетика» (см. 3.3.3.).

Общая фармакология — часть фармакологии, изучающая общие закономерности взаимодействия веществ с организмом (см. 2.).

Общее антипсихотическое действие — устранение «нейролептиком» всех психотических нарушений, т.е. полиморфной симптоматики (см. 3.3.8.).

Общество членов семей алкоголиков — общественная организация для борьбы с наркоманиями и алкоголизмом и для помощи наркоманам, алкоголикам, объединяющая членов их семей (см. 4.1.4.).

Общие анестетики (наркозные средства) — «лекарственные средства», приводящие к потере чувствительности во всём организме (т.е. к «общей анестезии») (см. 3.3.3.), в отличие от «местной анестезии». Параллельно наступает «наркотический сон, а при достаточно больших дозах даже останавливается дыхание.

Общий адаптационный синдром — триада Селье, объединяющая изменения в организме в чрезвычайной ситуации: увеличение активности «коры» «надпочечников», уменьшение (сморщивание) вилочковой железы (тимуса) и точечные кровоизлияния и кровотечения язвочки в слизистой желудка и кишечника (см. 1.4.2.).

Овуляционный период — фаза «эстрального цикла» между «предовуляционным» и «послеовуляционным» периодами (см. 1.4.1.).

Овуляция — разрыв фолликула при его созревании и выход яйцеклетки из граафова пузырька (см. 1.4.1.).

Оксазепам — бензодиазепиновый «транквилизатор» средней продолжительности действия (см. 3.3.6.).

Окситоцин — пептидный «гормон» «нейрогипофиза», обеспечивающий и стимулирующий процесс родов (см. 1.4.4.).

Оогонии — первичные эмбриональные клетки, вышедшие из яйцеклетки наружу, в окружающую среду (см. 1.4.1.).

Ооциты — клетки, в которые превращается часть оогониев; ооциты покрывается одним слоем эпителиальных клеток и образует фолликул (см. 1.4.1.).

Опиоидные пептиды — см. *эндогенные опиоидные пептиды*.

Осложнённая наркомания — «наркомания», при которой одно из применяемых средств не «наркотик» (см. 4.1.1.).

Основной эффект — эффект препарата, ради которого его применяют (см. 2.4.3.).

Основные принципы фармакологии: *каждое вещество влияет на все функции (эффекты); каждая функция (эффект) зависит от всех веществ* (см. 1.1.).

Острая токсичность — токсичность после однократного воздействия или после нескольких повторных воздействий через короткие интервалы времени (≤ 6 ч) в течение суток (см. 2.4.2.).

Острые алкогольные галлюцинозы — см. алкогольные галлюцинозы.

Относительные абстиненты — см. абстиненты.

Отставленный эффект, токсичность — эффект, токсичность, наблюдаемые через много дней или месяцев после окончания введения (см. 2.4.2.).

Пантогам — «ноотроп»-производное «ГАМК» (см. 3.3.12.).

Паравертебральные ганглии — узлы (ганглии) симпатической нервной системы, расположенные на некотором удалении от позвоночного столба (см. 3.1. и рис. 3.1.). Содержат тела норадренергических или холинергических «ганглионарных» нейронов, непосредственно иннервирующих органы и ткани.

Паракринный способ передачи вещества между клетками — вещество, выделяющееся из клетки, воздействует только на соседнюю клетку, примыкающую к ней (см. 1.1., рис. 1.1Б.). Контактный механизм взаимодействия клеток.

Парацетамол — N-(4гидроксифенил)ацетамид, один из «ненаркотических анальгетиков» (см. 3.3.1.).

Паркинсонизм (болезнь Паркинсона) — неврологическое заболевание, обусловленное апоптозом дофаминергических нейронов чёрной субстанции среднего мозга (см. 1.3.3. и 3.3.7.).

Парентеральный путь введения — введение лекарственного препарата, минуя пищеварительный тракт (см. 2.2.).

Пассивная диффузия — механизм проникновения вещества из кишечника путём всасывания через мембрану клеток из-за разности концентраций веществ, в том числе при энтеральном пути введения лекарства (см. 2.2.1.).

Паста — разновидность «мази», «мягкой» «лекарственной формы» (см. 2.1.).

Педиатрическая фармакология — фармакология, изучающая действие веществ на детей (см. 2.4.6.).

Пентазоцин — «наркотический анальгетик», «агонист-антагонист» опиоидов (см. 3.3.2.). Им могут «злоупотреблять» как «наркотиком» (см. 4.2.3.).

Пенфлюридол — «нейролептик», у которого «продлённость действия» обеспечивается замедлением метаболизма (см. 3.3.8.).

Первитин — высокоактивный «психостимулятор» из группы «амфетаминов», химически и фармакологически сходный с «метамфетамином», из-за токсичности снятый с производства (см. 4.2.5.).

Первичный «побочный» эффект — действие вещества, вызванное его влиянием на субстрат, обеспечивающий это побочное действие (см. 2.4.3.).

Перекрёстное привыкание — «привыкание» к веществам близкой химической природы, развивающееся в результате приёма только одного из этих веществ (см. 2.4.4.).

Период биологического полувыведения — см. *период полувыведения*.

Период биологической полужизни — см. *период полувыведения*.

Период полувыведения ($t_{1/2}$, *период биологического полувыведения*, *период биологической полужизни*, *период полусуществования*, *период полуэлиминации* и т.п.) — время, за которое концентрация введённого вещества уменьшается вдвое (см. 2.3.).

Период полусуществования — см. *период полувыведения*.

Период полуэлиминации — см. *период полувыведения*.

Периодические наркотизации — см. *наркотизмы*.

Перорально — см. *внутри*.

Пикротоксин — «аналептик», активирующий ЦНС, ослабляя пресинаптическое «ГАМК»-ергическое торможение (см. 3.3.4.).

Пилокарпин — «м-холиномиметик» (см. 3.1.1.).

Пилюли — «твёрдая» «лекарственная форма» (см. 2.1.).

Пиноцитоз — механизм проникновения вещества из кишечника путём захвата этого вещества клетками кишечника и дальнейшего его выделения внутрь организма (см. 2.2.). Осуществляется в том числе при энтеральном пути введения лекарства.

Пиразидол — «антидепрессант»-«ингибитор MAO-A обратимого действия» (см. 3.3.10.).

Пирацетам (ноотропил) — «ноотроп» из производных 2-пирролдона (см. 3.3.12.).

Пиридрол — «психостимулятор» из группы пиперидинов (см. 3.3.11.).

Пирилен — «ганглиоблокатор» длительного действия, проникающий через «ГЭБ» (см. 3.1.1.).

Пиритинол — «ноотроп» с противопаркинсоническими, психостимулирующими и антидепрессивными свойствами (см. 3.3.12.).

Питуитарная железа — см. *гипофиз*.

Питуициты — клетки, из которых состоит «нейрогипофиз» (см. 1.4.4.).

Питури — австралийское растение, содержащее вещества-«галлюциногены» (см. 4.2.7.).

Пластыри — разновидность «лекарственной формы» (см. 2.1.).

Плацебо — лекарственная форма, по виду (форме, размеру, цвету), вкусу, запаху и другим внешним свойствам идентичная лекарственному препарату, но без биологически активной субстанции (см. 2.1.); любой компонент лечения, который намеренно используется ввиду его неспецифического, психологического или психофизиологического действия, или который используется ради его ожидаемого, но неизвестного больному и врачуемому направленного неспецифического влияния на больного, симптом или болезнь (см. 2.5.).

Плацебо-нереакторы — лица, у которых не наблюдается никаких изменений после воздействия «плацебо», (абсолютные «плацебо-нереакторы») (см. 2.5.).

Плацебо-реакторы — лица, у которых всегда наблюдается какой-нибудь эффект после воздействия «плацебо» («плацебо»-репондеры) (см. 2.5.).

Плацентарный барьер — морфофункциональная система, образуемая плацентой и отделяющая эмбрион или плод от тканей родителя; регулирует обмен веществами между потомством и родителем; любая стенка капилляра, через которую должно пройти вещество (см. 2.3.).

Побочный эффект — нетоксическое, но и нетерапевтическое действие вещества в «терапевтической дозе»; дополнительный эффект (см. 2.4.3.).

Поверхностный наркоз — 1-й уровень «стадии хирургического наркоза» III₁ (см. 3.3.3.).

Под оболочки мозга — пути введения «лекарственного препарата», минуя «ГЭБ» (см. 2.2.). «Под оболочки мозга» можно вводить «субарахноидально» и «субдурально».

Под язык — см. *сублингвально*.

Поддерживающая доза — «доза», которая поддерживает стационарный уровень вещества (обычно наименьшая «эффективная доза») (см. 2.3. и рис. 2.4.).

Подкожно — один из «парентеральных путей введения» «лекарственного препарата» с помощью инъекции (см. 2.2.2.).

Подострые (затяжные) алкогольные галлюцинозы — см. алкогольные галлюцинозы.

Позитивная симптоматика — см. продуктивная симптоматика.

Полинаркомания — «наркомания», при которой «злоупотребляют» двумя и больше «наркотиками» сразу (см. 4.1.1.).

Политоксикомания — «злоупотребление» двумя и больше наркотиками, т.е. веществами, пока не включёнными в «Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации» (см. 4.1.1.).

Половая дисфория — состояние, при котором выражается неудовлетворённость своим полом (см. 1.4.1.).

Половые железы (гонады) — эндокринные железы, выделяющие половые гормоны (см. 1.4.1.).

Пороговая доза — см. *минимальная действующая доза*.

Порошки — «твёрдая» «лекарственная форма» (см. 2.1.).

Послеовуляционного покоя период — фаза «эстрального цикла» между «овуляционным» и «межовуляционным» периодами (см. 1.4.1.).

Постсинаптический рецептор — рецептор на постсинаптической части синапса (см. 1.3.). Взаимодействие медиатора с этим рецептором ведёт к открыванию того или иного ионного канала в постсинаптической мембране и генерации постсинаптического потенциала.

Потенциация — «синергизм», при котором эффект «комбинированного действия» препаратов больше простой суммы их эффектов (см. 2.4.5.).

Прамирацетам — «ноотроп» из производных пирролидона (см. 3.3.12.).

Преганглионарные нейроны — нейроны симпатической нервной системы, тела которых располагаются в ЦНС (см. 3.1. и рис. 3.1.). Могут быть как нарадренергическими, так и холинергическими.

Предовуляционного покоя период — фаза «эстрального цикла» между «межовуляционным» и «овуляционным» периодами (см. 1.4.1.).

Преимущественное действие — основной эффект вещества (см. 2.4.).

Прекурсоры наркотических средств — это вещества, которые могут быть применены для промышленного или кустарного изготовления наркотических средств и психоактивных веществ (см. 4.1.1.).

Препараты брома — «седативные средства», оказывающие общеуспокаивающее действие: «натрия бромид», «калия бромид», «камфора бромистая» (см. 3.3.6.).

Препараты валерианы — «седативное средство» из корней и корневищ валерианы лекарственной, содержащих биологически активные эфирные масла, алкалоиды и др. (см. 3.3.6.). Оказывает успокаивающее и спазмолитическое действие, усиливает эффект снотворных.

Препараты красавки — «лекарственные средства», содержащие м-«холинолитик» «атропин»: «лист красавки», «настойка красавки (белладонны)», «экстракт красавки (белладонны) густой», «экстракт красавки (белладонны) сухой», «солутан» и др. (см. 3.1.1.).

Препараты пустырника — «седативное средство», содержащее биологически активные эфирные масла, алкалоиды, флавоноловые гликозиды и др. (см. 3.3.6.). Оказывает успокаивающее и спазмолитическое действие, усиливает эффект снотворных.

Пресинаптический рецептор — рецептор на пресинаптической части синапса (см. 1.3.). С этим рецептором взаимодействует медиатор при терминации синаптического цикла: медиатор выходит за пределы синаптической щели, взаимодействует с пресинаптическим рецептором, что прекращает выделение медиатора из пресинаптического окончания до прихода следующего импульса.

Престонал — недеполяризующий неконкурентный «миорелаксант» (см. 3.1.1.).

Привыкание (толерантность) — снижение эффекта вещества после повторных приёмов соединения (см. 2.4.4. и 4.1.).

Принцип обратной связи — принцип, по которому регулируются и управляют эндокринные железы (см. 1.4.).

Пристрастие — стремление к «наркотическому средству» (см. 4.1.1.). Обычно подразумевается стремление непреодолимое.

Приход потенциала действия к синаптическому окончанию — один из этапов синаптической передачи перед этапом «выброса медиатора в синаптическую щель» из синаптического пузырька (см. 1.3.).

Прогестерон — женский половой гормон, вырабатываемый жёлтым телом яичника при готовности к беременности и родам (см. 1.4.1.).

Прогестин (гестаген) — женский половой «гормон», вырабатываемый «жёлтым телом» «яичника» при готовности к беременности (см. 1.4.1.).

Продлённого действия «нейролептики» — «нейролептики» с пролонгированным эффектом (см. 3.3.8.).

Продуктивная (позитивная) симптоматика — проявления психотического расстройства, когда в психическом состоянии присутствуют какие-то дополнительные возбуждения в виде бреда, галлюцинаций, автоматизмов (см. 3.3.8.).

Производные эндогенных бензодиазепинов — наиболее распространённая группа «транквилизаторов» (см. 3.3.6.). Некоторые из них применяются и как «снотворные препараты», и как «противоэпилептические средства».

Пролактин (лютеотропный гормон) — «гормон»-пептид «аденогипофиза», стимулирующий выработку молока молочными железами и опосредующий включение и реализацию инстинкта заботы о потомстве (см. 1.4.4.).

Пролактолиберин — гипоталамический «либерин» «пролактина» (см. 1.4.5.).

Пролекарства — лекарственные препараты, представляющие собой предшественники биологического вещества и таким образом усиливающие естественный синтез этого вещества и как следствие повышающие эффект, вызываемый этим веществом (см. 2.1.).

Промнестические свойства препарата — способность «лекарственного средства» усиливать память в норме (см. 3.3.12.).

Пропанидид — «неингаляционный анестетик» для «сверхкороткого наркоза» длительностью до 5 мин. (см. 3.3.3.).

Пропоксифен — умеренный «агонист» опиоидных «рецепторов», может вызывать «зависимость» (см. 4.2.3.).

Простагландины — выделяются в очаге воспаления при повреждении ткани (см. 3.3.1.). Участвуют в генерации ощущения боли и оказывают пирогенное действие, воздействуя на центр терморегуляции в гипоталамусе.

Простое «плацебо» — «плацебо», представляющее собой какой-либо один «наполнитель» (см. 2.5.). Может отличаться по каким-то характеристикам (по цвету, фактуре, вкусу и т.п.) от имитируемого «лекарственного препарата».

Противовоспалительный эффект — уменьшение воспаления при действии препарата (см. 3.3.1.). Воспаление уменьшается вследствие ингибирования синтеза «простагландинов», выделяющихся в очаге воспаления и участвующих в генерации ощущения боли.

Противоотёчный эффект — уменьшение отёка при действии препарата (см. 3.3.1.). Это снижает давление на кожные «рецепторы», в том числе болевые, что уменьшает механический фактор боли и является одним из механизмов противоболевого действия «ненаркотических анальгетиков».

Противосудорожные средства — см. *противоэпилептические средства*.

Противоэпилептические (противосудорожные) средства — препараты, обладающие противосудорожной активностью (см. 3.3.5.). Применяются при лечении эпилепсии, для подавления судорожных приступов различного характера и профилактики судорожной активности.

50-процентная летальная доза (ЛД₅₀) — «доза», в которой вещество вызывает смерть у половины экспериментальных животных (см. 2.4.1.).

50-процентная эффективная доза (ЭД₅₀) — «доза», в которой «лекарственное средство» оказывает терапевтический эффект у половины испытуемых (см. 2.4.1.).

Прямое действие лекарственного препарата — эффект, возникающий из-за непосредственного контакта молекул препарата с тканью (см. 2.4.).

Прямой «синергизм» — «синергизм», возникающий в результате «комбинированного действия» веществ на один и тот же субстрат (см. 2.4.5.).

Псилоцибин — «наркотик» из группы «психотомиметиков» (см. 4.2.7.).

Психическая зависимость — «зависимость» от веществ, при которой их отмена не ведёт к «синдрому отмены» (см. 2.4.4. и 4.1.).

Психоактивные вещества и средства — химические соединения, оказывающие специфическое воздействие на психику (см. 4.1.1.).

Психоделики — см. *психотомиметики*.

Психодизлептики — см. *психотомиметики*.

Психостимуляторы — психотропные препараты, активирующие ЦНС так, что эта активация субъективно ощущается: появляется чувство силы и бодрости, повышается физическая и умственная работоспособность и выносливость, уменьшается чувство усталости (см. 3.3.11.).

Психотогены — см. *психотомиметики*.

Психотомиметики (психодизлептики, психоделики, психотогены, деперсонализаторы) — вещества, одновременно изменяющие все психические функции, — эмоции, мышление и восприятие, — меньше затрагивая моторную и вегетативные сферы жизнедеятельности человека (см. 4.2.7.). Могут вызывать «зависимость» и применяться с наркологическими целями. Большинство из них вызывают галлюцинации и называются «галлюциногенами».

Психотропные вещества (средства) — это вещества или химические средства, оказывающие воздействие на психику и включён-

ные в «Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации» (см. 4.1.1.).

Психотропные средства — см. *психотропные вещества*.

Психофармакология — наука, изучающая закономерности воздействия веществ на психику; часть нейрофармакологии (см. «Введение»).

Пурины — АТФ, АДФ, АМФ и аденозин (см. 3.3.11.).

Пучковая зона — средняя зона «коры» надпочечников (см. 1.4.2.).

Пьянство — вредная привычка к избыточному потреблению алкоголя, но без физической зависимости от этилового спирта и при его отмене не ведущая к абстинентному синдрому (см. 4.2.1.).

Разовая доза — количество лекарства на один приём (*pro dosi*) (см. 2.4.1.).

Рассеянный склероз — неврологическое «аутоиммунное заболевание», при котором повреждается и частично рассасывается миелиновая оболочка аксонов (см. 1.5.).

Регулины — см. *Информоны*.

Резорбтивное действие — общее действие (на все органы и ткани) лекарственного препарата, всосавшегося в кровь и разносённого по всему организму (см. 2.4.).

Ректально (через прямую кишку, per rectum) — «энтеральный» способ введения «лекарственного препарата» (см. 2.2.).

Ректальные «суппозитории» (свечи) — разновидность «суппозиторийев», которые могут содержать вещества как для местного, так и для общего действия (см. 2.1.).

Релаксин — «гормон родов», т.е. женский половой гормон, вырабатываемый жёлтым телом яичника при готовности к родам (см. 1.4.1.).

Рефлекторное действие лекарственного препарата — опосредуется через изменение функционального состояния систем организма, его нервных центров (см. 2.4.).

Рецепт — письменное обращение специалиста-медика в аптеку об отпуске «лекарственных препаратов» (см. 2.1.).

Рецептор — специальное молекулярное (обычно белковое) устройство для взаимодействия с конкретным информоном (см. 1.1.).

Рилизинг-факторы — гормоны гипоталамуса, контролирующие выделение гормонов в других эндокринных железах (см. 1.4.).

Рисперидон — «нейролептик» с «неспецифическим действием» (см. 3.3.8.).

Родительский плацебо-эффект — см. *семейный плацебо-эффект*.

Сверхглубокий наркоз — 4-й уровень «стадии хирургического наркоза» (III₄) (см. 3.3.3.).

Связывающий локус — участок молекулы-«рецептора», к которому прикрепляется «информон» (см. 1.1., рис. 1.3.).

Седативные средства — группа успокаивающих «лекарственных препаратов», обладающих противоневрологическим действием и усиливающих действие других лекарств с седативным действием, — анестетиков, анальгетиков (см. 3.3.6.).

Седатик-«нейролептик» — «нейролептик» с выраженным седативным действием (см. 3.3.8.).

Селегилин — «противопаркинсоническое средство» — ингибитор «МАО»-В (см. 3.3.7.).

Семакс — «ноотроп», состоящий из семи аминокислот (см. 3.3.12.).

Семап — «нейролептик», у которого «продлённость действия» обеспечивается замедлением метаболизма (см. 3.3.8.).

Семейный (родительский) плацебо-эффект — воздействие положительной или отрицательной оценки изменений состояния пациента, получающего «плацебо», членами семьи, родителями (см. 2.5.).

Семенники (тестикулы) — мужские половые железы у млекопитающих, вырабатывающие «сперматозоиды» (мужские половые клетки) и «мужские половые гормоны» (см. 1.4.1.).

Сенсибилизация — повышение чувствительности субстрата к веществу при повторных воздействиях этого вещества на субстрат (см. 2.4.4.).

Серотонин — «медиатор»-«моноамин» (см. 1.3.2. и 1.3.4.).

Серотониновый синдром — возможное нарушение, обусловленное усилением серотонинергической активности при действии «лекарственных средств» и проявляющееся в спутанности сознания, нарушениях сердечно-сосудистой деятельности, повышении температуры, желудочно-кишечных расстройствах (см. 3.10.).

Сетчатая зона — внутренняя зона «коры» надпочечников (см. 1.4.2.).

Сиднокарб — «психостимулятор» из группы сиднониминов (см. 3.3.11.).

Сиднофен — «антидепрессант»-«неизбирательный ингибитор МАО обратимого действия» (см. 3.10.).

Синаптические пузырьки (везикулы) — пузырьки в синаптическом окончании, в которых хранится «медиатор» и из которых он выбрасывается в синаптическую щель (см. 1.3.).

Синдром изменённой реактивности — изменение формы реакции на вещество при его повторных применениях (см. 2.4.4.).

Синдром Кушинга — заболевание (см. 1.4.4.), возникающее вследствие нерегулируемой активации функций «аденогипофиза», повышения из-за этого уровня «адренокортикотропного гормона», что ведёт к возрастанию секреции «коры» «надпочечников».

Синдром отмены (абстинентный синдром или абстиненция) — патологическое состояние, возникающее в результате отмены вещества, к которому развилась «физическая зависимость» (см. 2.4.4. и 4.1.).

Синемет — препарат, в состав которого входит «карбидопа», применяемая в комбинации с «L-ДОФА» для лечения «паркинсонизма» (см. 3.3.7.).

Синергизм — усиление действия хотя бы одного из веществ, применяемых комбинированно (см. 2.4.5.).

Синергоантагонизм — эффект при «комбинированном применении» веществ, когда одно действие соединения усиливается, а другое действие того же соединения ослабляется (см. 2.4.5.).

Синтез медиатора — первый этап синаптической передачи (см. 1.3.).

Скополамин — м-«холиноблокатор» (см. 3.1.1.). Содержится в тех же растениях, что и м-«холинолитик» «атропин». Входит в состав «таблеток» «Аэрон», используемых для профилактики морской и воздушной болезни.

Скрининг фармакологический — оценка фармакологической активности неизвестного вещества с помощью стандартного набора тестов (см. 2.1.).

Слепой контроль — оценка эффективности «лекарственного препарата», когда только лечащий врач знает, где настоящее лекарство, а где «плацебо» (см. 2.1.).

Сложное «плацебо» — «плацебо», содержащее дополнительные ингредиенты, имитирующие качества и «побочные эффекты» замещаемого препарата (см. 2.5.).

Служба добровольного консультирования — общественная организация, помогающая консультациями и советами тем, кто злоупотреблял и злоупотребляет веществами, а также членам их семей (см. 4.1.4.).

Солутан — «лекарственное средство», содержащее м-«холинолитик» «атропин» (см. 3.1.1.).

Соматолиберин — гипоталамический «гормон» (см. 1.4.5.), регулирующий образование «гормона роста», «либерин» соматотропно-го гормона.

Соматотропин — см. *гормон роста*.

Соматотропный гормон — см. *гормон роста*.

Сопрягающий (стабилизирующий) локус — участок молекулы-рецептора между связывающим и эффекторным локусами; может отличаться или совпадать с этими локусами (см. 1.1., рис. 1.3.).

Сопутствующие (сосуществующие) медиаторы (комедиаторы, котрансммиттеры) — медиаторы, образующиеся, хранящиеся и выделяющиеся из одного и того же пресинаптического окончания (см. 1.3.).

Сосуществующие медиаторы — см. *сопутствующие медиаторы*.

Социальный критерий наркотического средства — социальная значимость немедленного использования средства (см. 4.1.1.).

Сперматозоиды — мужские половые клетки у млекопитающих, вырабатываемые в «семенниках» (см. 1.4.1.).

Специфическая мишень лекарственного средства — рецептор, фермент, ген, взаимодействие с которыми обеспечивает эффект препарата (см. 2.4.).

Специфический (избирательный) эффект вещества — эффект вещества в результате «специфического взаимодействия» (см. 2.4.).

Специфическое (избирательное) взаимодействие вещества с «мишенью» — взаимодействие вещества со «специфической мишенью» (см. 2.4.).

Срединное возвышение — часть «гипофиза», расположенная в ножке, которой он прикрепляется к основному мозгу (см. 1.4.4. и рис. 1.10.).

Средняя стадия алкоголизма — см. стадии алкоголизма.

Средняя степень опьянения — см. степень опьянения.

Средняя терапевтическая доза — доза, в которой у большинства пациентов проявляются лечебные эффекты препарата (см. 2.4.1.).

Средства, влияющие на нервно-мышечную передачу — препараты, действующие на холинергические нейроны, иннервирующие мышцы (см. 3.1.1.).

Средства для ингаляционного наркоза — группа жидких летучих и газообразных «общих анестетиков», применяемых через дыхание (см. 3.3.3.).

Средства для наркоза — нейротропные средства, применяемые для «общей анестезии» (см. 3.3.3.) и как «противоэпилептические средства» (см. 3.3.5.).

Средства для неингаляционного наркоза (неингаляционные анестетики) — группа «общих анестетиков», которые вводятся парентерально, реже энтерально (см. 3.3.3.).

Стабилизатор — часть «лекарственной формы» в виде вещества, замедляющего разрушение «биологически активной субстанции» (см. 2.1.).

Стабилизирующий локус — см. *сопрягающий локус*.

Стадии алкоголизма — этапы развития заболевания (см. 4.2.1.): I (начальная) стадия характеризуется учащением выпивок и 2–3-кратной толерантностью, плохо диагностируется; II (средняя) стадия характеризуется 5-6-кратной толерантностью, синдромом отмены и ежедневным приёмом алкоголя; III (конечная) стадия характеризуется утратой контроля над ситуацией, снижением толерантности, синдромом отмены и повреждением внутренних органов.

Стадия анальгезии — I стадия «общего наркоза» (см. 3.3.3.).

Стадия возбуждения — II стадия «общего наркоза» (у некоторых препаратов жгата и занимает доли секунды) (см. 3.3.3.).

Стадия хирургического наркоза — III стадия «общего наркоза», включает в себя 4 уровня: «поверхностный», «лёгкий», «глубокий» и «сверхглубокий наркоз» (см. 3.3.3.).

Статины — рилизинг-факторы (гормоны), подавляющие синтез и высвобождение других гормонов при их избытке (см. 1.4., 1.4.4. и 1.4.5.).

Стационарное кинетическое состояние — изменение концентрации вещества при его многократном введении, когда средняя концентрация между двумя последовательными введениями и «терапевтический диапазон» постоянны (см. 2.3., рис. 2.3. и 2.4.).

Степень опьянения — выраженность изменения функционального состояния при острой алкогольной интоксикации (см. 4.2.1.). Выделяют: лёгкую степень, когда снижается тревожность и ощущается комфорт, бодрость, контроль над собой не теряется, лицо часто краснеет; среднюю степень, когда появляются отрицательные эмоции, замедляется мышление, затрудняется речь, адекватность поведения ухудшается, лицо часто синее, возможна тошнота и рвота; тяжёлую степень, когда нарушается координация движений, мышечный тонус, мимика, ориентация в обстановке плохая, возможны психосенсорные расстройства и иллюзии.

Стресс — состояние, вызываемое чрезмерным воздействием на организм и характеризуемое «общим адаптационным синдромом» (см. 1.4.2.).

Стрессор — воздействие, вызывающее «стресс» (см. 1.4.2.).

Стрихнин — «аналептик», активирующий ЦНС, ослабляя postsинаптическое торможение, вызванное «глицином» (см. 3.3.4.).

Субарахноидально — путь введения «лекарственного препарата» под паутинную оболочку мозга (см. 2.2.).

Субдурально — путь введения «лекарственного препарата» под твёрдую оболочку мозга (см. 2.2.).

Сублингвально (под язык) — «энтеральный» путь введения «лекарственного препарата» (см. 2.2.).

Судебно-психиатрическая экспертиза — экспертиза, выносящая заключение, в частности, о вменяемости, в том числе находившегося в состоянии алкогольного опьянения (см. 4.2.1.).

Суммированный (аддитивный) эффект — «синергизм», когда при комбинированном применении эффект препаратов равен простой сумме каждого из них (см. 2.4.5.).

Суппозиторий — разновидность «мягкой» «лекарственной формы» (см. 2.1.). Суппозитории могут быть «ректальные» и «вагинальные».

Суточная доза — количество лекарства, необходимое на сутки (pro die) (см. 2.4.1.).

Табакс — «таблетки», в состав которых входит н-«холиномиметик» «цититон» (см. 3.1.1.). Используются для отвыкания от курения.

Таблетки — «твёрдая» «лекарственная форма» (см. 2.1.).

Тахифилаксия — «привыкание», развивающееся после одного приёма вещества (см. 2.4.4.).

Твёрдые «лекарственные формы» — таблетки, драже, порошки, пилюли, гранулы, карамели, пастилки, лекарственные карандаши (см. 2.1.).

Терапевтический диапазон вещества — разница между максимальной и минимальной концентрациями вещества между его двумя последовательными введениями (см. 2.3. и рис. 2.3.).

Тератогенность — токсическое действие препарата на развивающийся плод (см. 2.4.2.).

Терминация синаптического цикла — процесс окончания синаптической передачи (см. 1.3.).

Тестикулы — см. *семенники*.

Тестостерон — основной мужской половой гормон (см. 1.4.1.).

Тетрайодтиронин (тироксин) — «гормон» «щитовидной железы», содержащий 4 атома йода (см. 1.4.3.).

Тетрациклические антидепрессанты — четырёхциклические «атипичные антидепрессанты», молекула которых состоит из четырёх колец (см. 3.3.10.).

Тетурам (антабус) — «лекарственное средство», применяемое при «сенсibiliзирующей» терапии «алкоголизма», т.е. патологически повышающее чувствительность организма к спиртным напиткам (см. 4.2.1.).

Тимоизолептики — см. *нормотимики*.

Тиопентал-натрий — «неингаляционный анестетик средней продолжительности действия», барбитурат (см. 3.3.3.).

Типичные (классические) «антидепрессанты» — одна из 2 основных групп «антидепрессантов» (см. 3.3.10.).

Тираминовый синдром — возможное нарушение при действии «антидепрессантов»-«ингибиторов МАО», развивающееся из-за избыточного выделения «норадреналина» под действием тирамина, который не разрушается угнетённой «МАО» (см. 3.3.10.). «Тираминовый синдром» характеризуется гипертоническим кризом, стенокардией, сердечной аритмией, повышением температуры, внутриглазного давления, судорогами.

Тиреоглобулин — йод, запасаемый «щитовидной железой» и образующий комплекс с белком (см. 1.4.3.).

Тиреоидные гормоны — «гормоны» «щитовидной железы» (см. 1.4.3.).

Тиреолиберин — гипоталамический трипептид (см. 1.4.5.), «либерин» «тиреотропного гормона».

Тиреотропин — см. *тиреотропный гормон*.

Тиреотропный гормон (тиреотропин) — «гормон» «аденогипофиза» (см. 1.4.4.), действующий на «щитовидную железу».

Тиреотоксикоз — см. *Базедова болезнь*.

Тироксин — см. *тетрайодтиронин*.

Токсикоман — больной токсикоманией (см. 4.1.).

Токсикомания — заболевание, обусловленное зависимостью от какого-либо психоактивного вещества или средства, не внесённого в «Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации» (см. 4.1.1.).

Токсический «эффект» — действие вещества, связанное с ухудшением функционирования каких либо систем или органов (см. 2.4.2.).

Толерантность — см. *привыкание*.

Топамакс — «противосудорожное средство» (см. 3.3.5.).

Тразодон — двухмерный «атипичный тетрациклический антидепрессант» (см. 3.3.10.).

Транквилизаторы (анксиолитики) — это лекарственные препараты, избирательно подавляющие эмоциональную напряжённость, уменьшающие тревожность, страх, снижающие психический стресс (см. 3.3.6.).

Трансамин — «антидепрессант»-«неизбирательный ингибитор МАО необратимого действия» (см. 3.3.10.).

Трансдермально (через кожу) — путь введения «лекарственного препарата» (см. 2.2.2.).

Трансмиттер — см. *медиатор*.

Транспорт медиатора — один из этапов синаптической передачи (см. 1.3.). Осуществляется после этапа «синтеза медиатора», если

этот синтез происходит не в синаптическом окончании, а в теле нейрона. После доставки медиатора в синаптическое окончание, он упаковывается в «синаптические пузырьки».

Транссексуальность — один из видов «интерсексуальности», когда самоощущение человека отличается его фенотипа и паспортного пола (см. 1.4.1.).

Трийодтиронин — «гормон» «щитовидной железы», содержащий 3 атома йода (см. 1.4.3.).

Трийодтироуксусная кислота — предполагаемое реальное вещество, интенсифицирующее обмен белков, жиров и углеводов, метаболит «трийодтиронина» (см. 1.4.3.).

Трициклические антидепрессанты — препараты, молекула которых представляет собой три цикла и линейную цепочку, отходящую от центрального кольца (см. 3.3.10.). Некоторые из них тормозят «обратный захват» как «норадреналина», так и «серотонина», другие — преимущественно «норадреналина», третьи — «серотонина».

Тубокурарин — «антидеполяризующий» «миорелаксант», содержащийся в «кураре» (см. 3.1.1.). Нарушает передачу возбуждения с мотонейрона на мышцу.

Тубокурарин-хлорид — антидеполяризующий конкурентный «миорелаксант» длительного действия (см. 3.1.1.).

Тяжёлая степень опьянения — см. степень опьянения.

Ударная доза — см. *нагрузочная доза*.

Утилизоны — соединения, используемые клетками в качестве строительных и топливных материалов, т.е. утилизируемые вещества (см. 1.1.).

Фаллопиевы трубы — см. *яйцеводы*.

Фармакогенетика — область фармакологии, изучающая зависимость эффекта от наследственных факторов (см. 2.4.6.).

Фармакодинамика — область фармакологии, изучающая эффективность вещества, препарата (см. 2.1.).

Фармакокинетика — область фармакологии, изучающая всасывание вещества, его распределение, метаболизм и выведение (см. 2.1. и 2.3.).

Фармакодинамический тип взаимодействия — изменение эффекта хотя бы одного из веществ при их комбинированном применении вследствие воздействия другого вещества на механизм действия первого (см. 2.4.5.).

Фармакокинетический тип взаимодействия — изменение эффекта хотя бы одного из веществ при их комбинированном применении вследствие влияния на его кинетику другого вещества (см. 2.4.5.).

Фармакологическая несовместимость — биологическая несовместимость комбинированного применения веществ, ведущего к потере или изменению фармакологического эффекта хотя бы одного из веществ (см. 2.4.5.).

Фармакоэкономика — область фармакологии, изучающая экономическую эффективность препарата, — его разработки, хранения и применения (см. 2.1.).

Фармацевтическая несовместимость — химическая несовместимость веществ, применяемых одновременно, изготавливаемых или хранящихся совместно, что ведёт к химическим изменениям хотя бы одного из веществ (см. 2.4.5.).

Фармацевтический комитет МЗ РФ — подразделение Министерства здравоохранения РФ, в котором в частности оценивается готовность исследуемого вещества или лекарственной формы для клинических испытаний, даётся разрешение на регистрацию и выпуск лекарственного препарата для практического применения (см. 2.1.).

Феназепам — бензодиазепин-анксиолитик с выраженным седативным и противосудорожным действием (см. 3.3.6.).

Фенацетин — «ненаркотический анальгетик», который может применяться с наркогенными целями (см. 4.2.8.).

Фенибут — фенильное производное «ГАМК» с анксиолитическими и ноотропными свойствами (см. 3.3.12.).

Фенобарбитал — «гетероциклический» барбитурат с длительным седативным и противосудорожным действием (см. 3.3.5. и 3.3.6.).

Фентанил — «наркотический анальгетик», синтетическое производное «морфина» (см. 3.3.2.). Им могут «злоупотреблять» как «наркотиком» (см. 4.2.3.).

Фенциклидин — (РСР, РеаСеРiлл) распространённый «наркотик»-«психотомиметик» (см. 4.2.7.).

Феромоны — вещества, выделяемые одним организмом для специфического воздействия на другой организм (см. 1.4.1.).

Фетальные факторы — вещества, под воздействием которых происходит формирование, половых желёз, т.е. дифференцировка пола; вырабатываются внутриутробно (см. 1.4.1.).

Физическая зависимость — «зависимость» от веществ, при которой их отмена ведёт к «синдрому отмены»; вещество включается в обмен веществ и становится его метаболитом (см. 2.4.4. и 4.1.).

Фильтрация — механизм проникновения вещества в организм через поры мембран, в том числе при энтеральном пути введения лекарства (см. 2.2.1.).

Флакoн — герметичное устройство для стерильного хранения «инъекционной формы» лекарства (см. 2.1.).

Флуоксетин — специфический «антидепрессант», бициклический ангибитор «обратного захвата» «серотонина» (см. 3.3.10.).

Фолликул — внутрисекреторная часть «яичника», образующая «гормоны»-«эстрогены» «эстрадиол», «эстриол» и «эстрон» (см. 1.4.1.) или микроскопические пузырьки, из которых построена «щитовидная железа» (см. 1.4.3.).

Фолликулостатин — см. *ингибин*.

Фолликулостимулирующий гормон — «гонадотропный гормон» «аденогипофиза», ускоряющий созревание «фолликулов» у самок, активизирующий сперматогенез и развитие предстательной железы у самцов (см. 1.4.4.).

Форсированная детоксикация — см. «быстрая детоксикация».

Фторотан — «общий анестетик» (см. 3.3.3.). Относится к «жидким летучим веществам», «средствам для ингаляционного наркоза». Один из наиболее мощных и распространённых современных «наркотических средств».

Функциональная аккумуляция — накопление эффекта вещества при его повторных применениях, например, в результате повышения чувствительности к этому веществу (см. 2.4.4.).

Функциональный локус — см. *эффекторный локус*.

Хлордиазепоксид — бензодиазепиновый «транквилизатор» длительного действия (см. 3.3.6.).

Хлороформ для наркоза — «общий анестетик» (см. 3.3.3.). Относится к «жидким летучим веществам», «средствам для ингаляционного наркоза». Сейчас используется реже.

Хлорпромазин — см. *аминазин*.

М-холинoмиметики (мукаринoмиметические средства) — «лекарственные препараты», оказывающие действие путём стимуляции «м-холинергических рецепторов» (см. 3.1.1.).

М-холинорецепторы — см. *мукаринoвые холинорецепторы*.

Н_м-холинорецепторы — подтип холинорецепторов, для которых миметиками являются и никотин, и мукарин (см. 1.3.1.).

Хромаффинные клетки — клетки, из которых состоит «мозговой слой» «надпочечников» (см. 1.4.2.).

Хронестезия — см. *хронофармакодинамика*.

Хронические алкогольные галлюцинозы — см. алкогольные галлюцинозы.

Хронокинетика — см. *хронофармакокинетика*.

Хронофармакология — область фармакологии, изучающая зависимость фармакологического эффекта от времени года и су-

ток, влияние на фармакологический эффект биологических часов (см. 2.4.6.).

Хронофармакодинамика (хронестезия) — «фармакодинамика» «хронофармакологии» (см. 2.4.6.).

Хронофармакокинетика (хронокинетика) — «фармакокинетика» «хронофармакологии» (см. 2.4.6.).

Хроническая токсичность — токсичность, наблюдаемая после нескольких повторных введений в течение не менее 2 суток (см. 2.4.2.). Длительность наблюдения и введения вещества может превышать 1 год.

Центральные холиноблокаторы — «блокаторы» «холинорецепторов» в ЦНС (см. 3.3.7.). Применяются, в частности, при лечении «паркинсонизма».

Циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) — «второй посредник» (см. 1.1.).

Циклодол — «противопаркинсоническое средство» из группы «центральных холиноблокаторов» (см. 3.3.7.). Им могут злоупотреблять с наркогенными целями как «психотомиметиком» (см. 4.2.7.).

Циклопропан — «газообразное вещество» из группы «средств для ингаляционного наркоза» (см. 3.3.3.).

Цитизин — см. цититон.

Цититон (цитизин) — н-«холиномиметик» (см. 3.1.1. и 4.2.2.). Входит в состав «таблеток» «Табекс», применяемых для отвыкания от курения.

Частичные агонисты опиоиды — опиоиды, взаимодействующие с каким-либо одним типом таких рецепторов (см. 3.3.2.).

Частная фармакология — область фармакологии, изучающая эффекты конкретных лекарственных классов и групп, а также области их применения (см. 2.).

Через зонд — один из «энтеральных» путей введения «лекарственного препарата», минуя ротовую полость и желудок (см. 2.2.1.).

Через кожу — см. *трансдермально*.

Через прямую кишку — см. *ректально*.

Через рот — см. *перорально*.

Через слизистую носа — см. *интраназально*.

Черепно-мозговая травма — неврологическое заболевание, обусловленное механическим повреждением мозга (см. 1.5.).

Чифирь — наркотикоподобное психостимулирующее изделие из чая, содержащее «кофеин» (см. 4.2.5.).

Шизофрения — группа психических заболеваний (см. 1.5. и 3.3.8.).

Шшковидная железа — см. *эпифиз*.

Щитовидная железа — непарная железа, выделяющая «тиреоидные гормоны» «трийодтиронин» и «тетрайодтиронин» (см. 1.4.4. и рис. 1.4.2.).

ЭД₅₀ — см. *50-процентная эффективная доза*.

Экскретироваться — выделяться из организма в окружающую среду (см. 2.2.1.).

Экспериментальная фармакотерапия — оценка активности исследуемого вещества на экспериментальных моделях патологий, при которых предполагается использовать вещество как лекарство (см. 2.1.).

Экстази — 3,4-метилендиоксиметамфетамин (МДМА), психостимулирующее средство из группы амфетаминов с наркотическими свойствами (см. 4.2.5.).

Экстракт беладонны — см. *экстракт красавки*.

Экстракт красавки (беладонны) густой — «лекарственное средство», содержащее м-«холинолитик» «атропин» (см. 3.1.1.).

Эметин — рвотное средство, применяемое при лечении «алкоголизма» (см. 4.2.1.).

Эндогенные опиоидные пептиды (опиоидные пептиды) — эндогенные пептиды, «лиганды» опиатных «рецепторов» (см. 1.3.9.).

Эндозепины — пептидные эндогенные лиганды «ГАМК» (см. 1.3.6.).

Эндокринные железы (железы внутренней секреции) — железы, выделяющие свой продукт в кровь и не имеющие наружных выводящих протоков (см. 1.4.).

Эндокринный способ взаимодействия клеток — выделенное вещество воздействует дистантно (см. 1.1., рис. 1.1.). Гуморальный механизм взаимодействия клеток (например, с помощью гормонов).

Эндорфины — один из видов «эндогенных опиоидных пептидов» (см. 1.3.9.).

Эндотелиальные клетки капилляров — клетки сосудов, образующие внутренний слой «гематоэнцефалического барьера» (см. 1.5. и рис. 1.5.1.).

Энергезирующий эффект «нейролептиков» — активирующее действие «нейролептиков» (см. 3.3.8.).

Энкефалины — один из видов «эндогенных опиоидных пептидов» (см. 1.3.9.).

Энтеральный путь введения — введение лекарственного препарата через пищеварительный тракт (см. 2.2.).

Энцефалопатия Гайе-Вернике — одна из алкогольных энцефалопатий (см. 4.2.1.).

Эпизодические злоупотребления психоактивными средствами — нерегулярное применение «наркотических средств», ещё не

приведшее к «зависимости», т.е. «наркотизмы», и даже однократная проба такого средства раз в жизни (см. 4.1.1.).

Эпилепсия — неврологическое заболевание (см. 1.5. и 3.2.5.).

Эпиталамин — очищенная от мелатонина вытяжка из эпифиза крупного рогатого скота, используемая в качестве лекарственного препарата (см. 1.4.6.).

Эпифиз (верхний мозговой придаток, шишковидная железа) — труднодоступная «эндокринная железа» над третьим мозговым желудочком (см. 1.4.6.).

Эргоны — см. *Информоны*.

Эспераль (радогер) — препарат, содержащий «тетурам» (см. 4.2.1.). При лечении «алкоголизма» «таблетки» препарата имплантируют в мышцы, и он медленно рассасывается, поддерживая постоянный уровень в крови.

Эстрадиол — гормон-эстроген, образующийся в фолликуле и обуславливающий формирование вторичных женских половых признаков (см. 1.4.1.).

Эстральный цикл — циклическое изменение готовности к зачатию у половозрелых самок млекопитающих (см. 1.4.1.).

Эстриол — гормон-эстроген, образующийся в фолликуле и обуславливающий формирование вторичных женских половых признаков (см. 1.4.1.).

Эстрогены — см. *женские половые гормоны*.

Этрон — гормон-эстроген, образующийся в фолликуле и обуславливающий формирование вторичных женских половых признаков (см. 1.4.1.).

Эструс — фаза «эстрального цикла», соответствующая максимальной вероятности зачатия (см. 1.4.1.).

Этиловый эфир — см. эфир для наркоза.

Этимизол — лекарственное средство, используемое при лечении алкоголизма (см. 4.2.1.).

Этосуксимид — «противосудорожное средство» для профилактики малых судорожных припадков (см. 3.3.5.).

Эфедрин — лёгкий «психостимулятор» амфетаминового ряда (см. 4.2.5.).

Эфедрон — психостимулирующее средство амфетаминового ряда, более сильное, чем «эфедрин» и сделанное из чистого «эфедрина» или из содержащих его смесей (см. 4.2.5.). Запрещено как «наркотик».

Эфир для наркоза (этиловый эфир) — «общий анестетик» (см. 3.3.3.). Относится к «жидким летучим веществам», «средствам для ингаляционного наркоза». Даёт все характерные стадии «общей

анестезии». Изредка может применяться с наркогенными целями (см. 4.2.8.1.).

Эффекторный (функциональный) локус — участок рецептора, который путём своего видоизменения (например, с помощью изомеризации) обеспечивающий действие информона на клетку-мишень (см. 1.1., рис. 1.3.).

Юридический критерий наркотического средства — это вещество или средство включено в «Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации» (см. 4.1.1.).

Яйцеводы (фаллопиевы трубы) — засасывают «яйцеклетку», вышедшую из лопнувшего «граафова пузырька» и продвигают её в матку (см. 1.4.1.).

Яйцеклетки — женские половые клетки у млекопитающих, образующиеся в яичниках (см. 1.4.1.).

Яичники — женские половые железы у млекопитающих, вырабатывающие «яйцеклетки» (женские половые клетки) и женские половые «гормоны» (см. 1.4.1.).

Ятроплацебогенез — влияние врача на «плацебо»-реакции больного (см. 2.5.).

Рекомендуемая литература

Основная литература

1. Биохимия мозга: Учебн. Пособие. Ред. И.П. Ашмарин, П.В. Стукалов и Н.Д. Ещенко. СПб., Изд-во С.-Петербургского университета, 1999.
2. *Гавенко В.А., Самардакова Г.А., Кожина А.М., Коростий В.И. и Дёмина О.О.* Наркология. Учебное пособие. Серия «Учебники». Ростов-на-Дону, «Феникс», 2003.
3. *Дубынин В.А., Каменский А.А., Сатин М.Р. и Сивоглазов В.И.* Регуляторные системы организма человека. М., «Дрофа», 2003.
4. *Николаева Е.И.* Психофизиология. Психологическая физиология с основами физиологической психологии. Учебник. М., ПЕР СЭ; «Логос», 2003.
5. *Харкевич Д.А.* Фармакология: Учебник. 8-е изд., М., Издательская группа «ГЭОТАР Медиа», 2005.
6. *Шабанов П.Д.* Наркология. Практическое руководство для врачей. М., Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД», 2003.

Дополнительная литература

1. *Аничков С.В.* Нейрофармакология. Л., 1982.
2. *Арушанян Э.Б.* Лекарственное улучшение познавательной деятельности мозга (очерки фармакологии ноотропных средств в вопросах и ответах). Ставрополь, 2004.
3. *Арушанян Э.Б.* Хронофармакология. На рубеже веков. Ставрополь, Издат-во СтГМА, 2005.
4. *Бегг Э.* Клиническая фармакология. М., «Бином», 2004.
5. *Белова Е.И.* Основы нейрофармакологии. Учебное пособие для ВУЗов. М.: «Аспект Пресс», 2006.
6. *Белоусов Ю.Б., Лимова М.В., Белоусов Д.Ю. и др.* Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Руководство для практикующих врачей. М., «Бионика», 2002.
7. *Бехтерева Н.П.* Здоровый и больной мозг человека. 2-е изд. Л., «Наука», 1988.
8. *Венгеровский А.И.* Лекции по фармакологии для врачей и провизоров. М., 3-е изд. ИФ «Физико-математическая литература», 2006.
9. *Демидова М.А., Слугина В.А., Гладкова Н.Н., Афанасьева Е.А. и Попов Д.А.* Современные методы экономической оценки эффективности лекарственной терапии. Экспер. и клинич. фармакология, 2004, т. 67, № 5, с. 78–80.
10. *Ещенко Н.Д.* Биохимия психических и нервных болезней. СПб., 2004.
11. *Закусов В.В.* Фармакология нервной системы. М., 1953.
12. *Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж.* Клиническая психиатрия. В 2 т. М., «Медицина», 1998.
13. *Каркищенко Н.Н.* Фармакологические основы терапии (руководство и справочник для врачей и студентов). М., «ИМП-Медицина», 1996.

14. *Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., Каркищенко В.Н.* Фармакокинетика. Ростов-на-Дону, «Феникс», 2001.
15. *Касаткина Т.И., Дубина Д.Ш., Филимончик О.П., Комарова Л.В., Разова Р.К.* Краткий справочник основных фармацевтических и фармакологических терминов. Астрахань, 2006.
16. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману (прежде всего книга 1). Общ. ред. А.А.Гилман. М., «Практика», 2006.
17. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Общ. ред. В.Г. Кукес и А.К. Стародубцев. М., Издательская группа ГЭОТАР-Медиа, 2006.
18. *Крыжановский С.А., Витинова М.Б.* Полный современный справочник лекарственных препаратов. 2-е издание. М.: РИПОЛклассик, 2005.
19. *Латин И.П.* Плацебо и терапия. СПб., «Лань», 2000.
20. *Малин Д.И.* Побочное действие психотропных средств. М., «Вузовская книга», 2000.
21. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. 15-е изд., М., ООО «Изд-во Новая Волна», 2005.
22. Молекулярная эндокринология. Фундаментальные исследования и их отражение в клинике. Ред. Б.В. Вайнтрауб. М., «Медицина», 2003.
23. *Назаралиев Ж.* Избавь и прости. М.-СПб, «Медицинская пресса», 2001.
24. Нейрохимия: Учебник для биологических и медицинских вузов. Ред. И.П. Ашмарин и П.В. Стукалов. М., Изд-во Ин-та Биомедицинской химии РАМН, 1996.
25. *Нил М.Дж.* Наглядная фармакология. Серия «Экзамен на отлично». М., «ГЭОТАР Медицина», 1999.
26. Общая токсикология. Под ред. Б.А.Курляндского и В.А.Филова. М., «Медицина», 2002.
27. *Пальцев М.А., Кветной И.М.* Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М., «Медицина», 2006.
28. Предупреждение подростковой и юношеской наркомании. Ред. С.В. Березин и К.С. Лисецкий. М., Издат-во Ин-та Психотерапии, 2003.
29. Рецепторы в клинической фармакологии. Пособие для студентов мед. ВУЗов, аспирантов, практикующих врачей. Под. Ред. Акад. РАМН проф. В.Г. Кукеса и Чл.-корр. РАМН проф. В.П. Фисенко. М., «ПАЛЕЯ-М», 2001.
30. *Розен В.Б.* Основы эндокринологии: Учебник. М., Изд-во МГУ, 1994.
31. Руководство по наркологии (ред. Н.Н.Иванец). В 2 томах. М., «Мед-практика-М», 2002.
32. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Ред. Фисенко В.П. и др. М., 2000 или ред. Р.У. Хабриев, М., 2005.
33. *Сапронов Н.С.* Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и мозг. СПб., «Элби-СПб», 2005.
34. *Середенин С.Б.* Лекции по фармакогенетике. М., Московское информационное агенство «МИА», 2004.
35. Фармакология. Ред. Аляутдин Р.Н. 3-е изд. Издательская группа ГЭОТАР-Медиа. М., 2005.

36. *Фридман Л.С., Флеминг Н.Н., Робертс Д.Г. и Хайман С.Е.* Наркология. 2-е изд., испр. М.; СПб, «Издательство БИНОМ» — «Невский Диалект», 2000.
37. *Хатилина И.И.* Профилактика наркомании: модели, тренинги, сценарии (советы психологам). М., Издат-во Ин-та Психотерапии, 2002.
38. *Холодова Е.А., Бойко Ю.Н.* и др. Справочник по клинической эндокринологии. Научн. ред. и сост. Холодова Е.А. Минск, «Беларусь», 2004.
39. *Хухо Ф.* Нейрохимия: Основы и принципы. М., «Мир», 1990.
40. *Хоронько В.В., Макляков Ю.С.* Современные лекарственные средства. Свойства, показания, противопоказания. Ростов-на-Дону, «Феникс», 2003.
41. *Шабанов П.Д.* Основы наркологии. СПб., «Лань», 2002.
42. *Шток В.Н.* Фармакотерапия в неврологии. Практич. рук-во. М., ООО «Медицинское информационное агенство», 2003.
43. Экономическая оценка лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). Ред. П.А. Воробьёв. М., «Ньюдиамед», 2000.
44. Энциклопедия лекарств. Регистр лекарственных средств России. Ежегодный сборник. Выпуск 14. ООО «РЛС-2006». М., 2005.

С.С. Трофимов

Нейрофармакология для психологов

Компьютерная верстка *М.А. Баскакова*

Формат 60×90¹/₁₆, Гарнитура «Петербург»
Тираж 800 экз.

Московский государственный психолого-педагогический университет
127051, г. Москва, ул. Сретенка, д. 29; тел.: (495) 632-90-77; факс: (495) 632-92-52