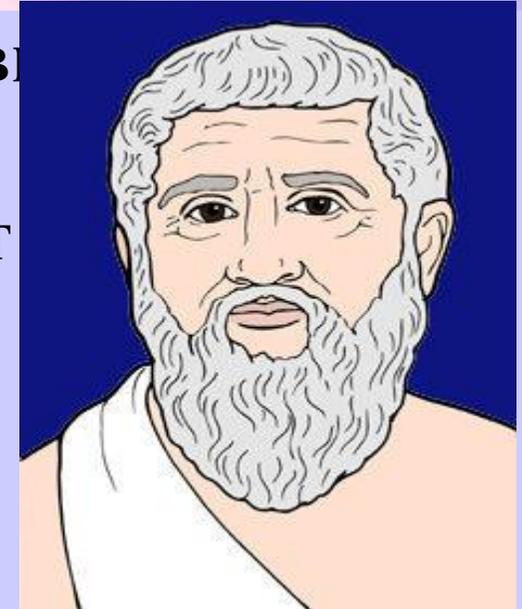


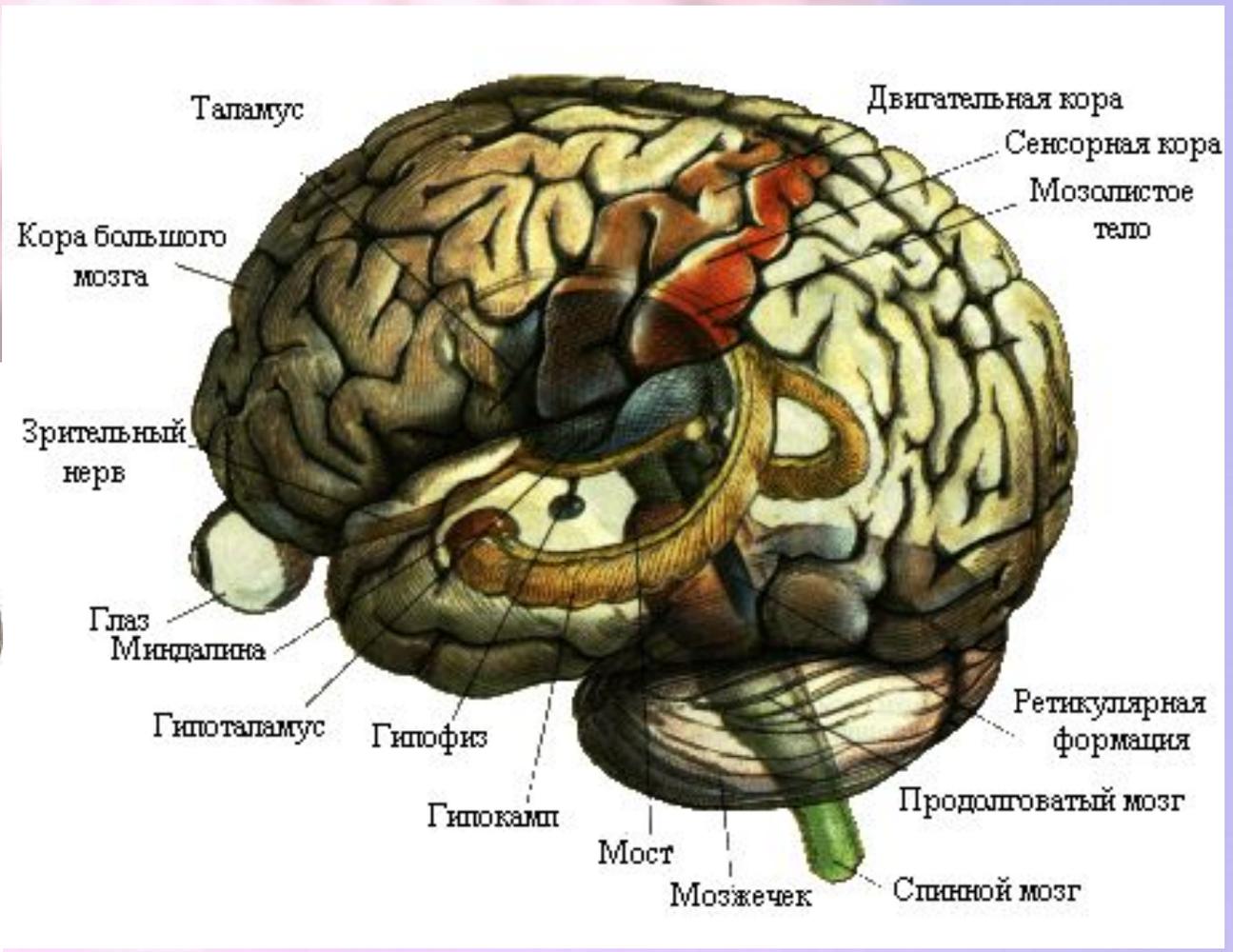
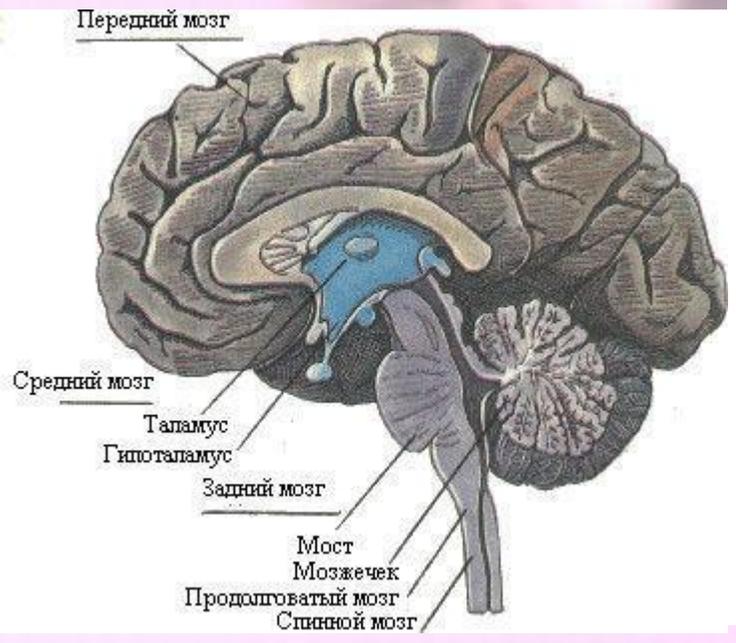
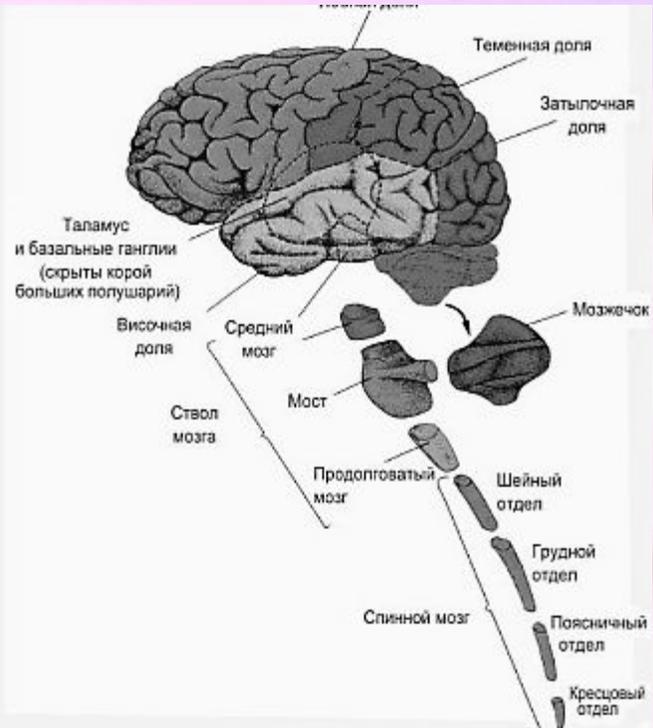
В начале ...

О роли мозга и центральной нервной системы стало известно древним грекам, приблизительно, 2500 лет тому назад:

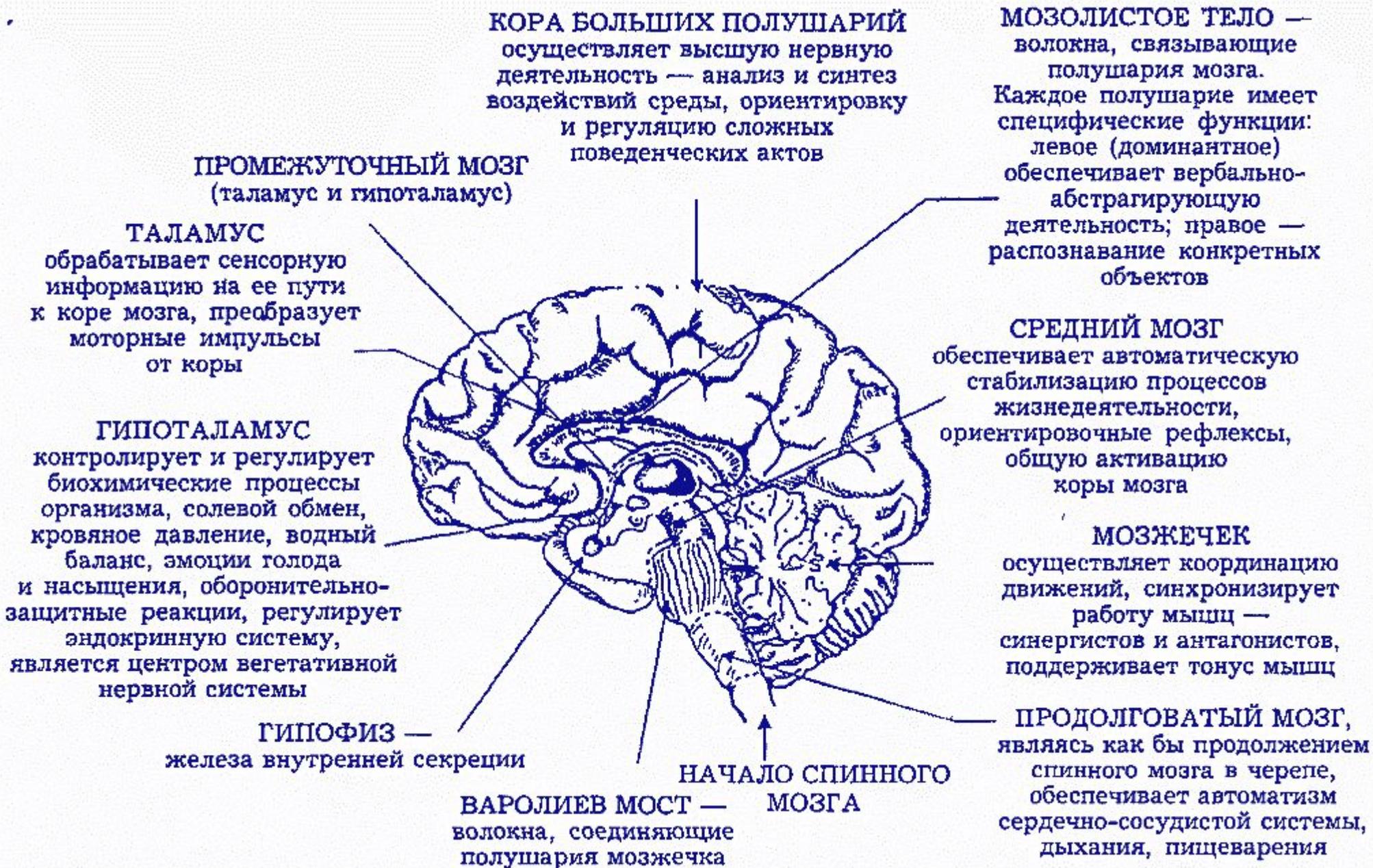


- Платон писал, что мозг- это дом интеллекта**
- Гиппократ утверждал, что чувства возникают в мозгу**

ЦНС



Физиологические функции отделов ЦНС:

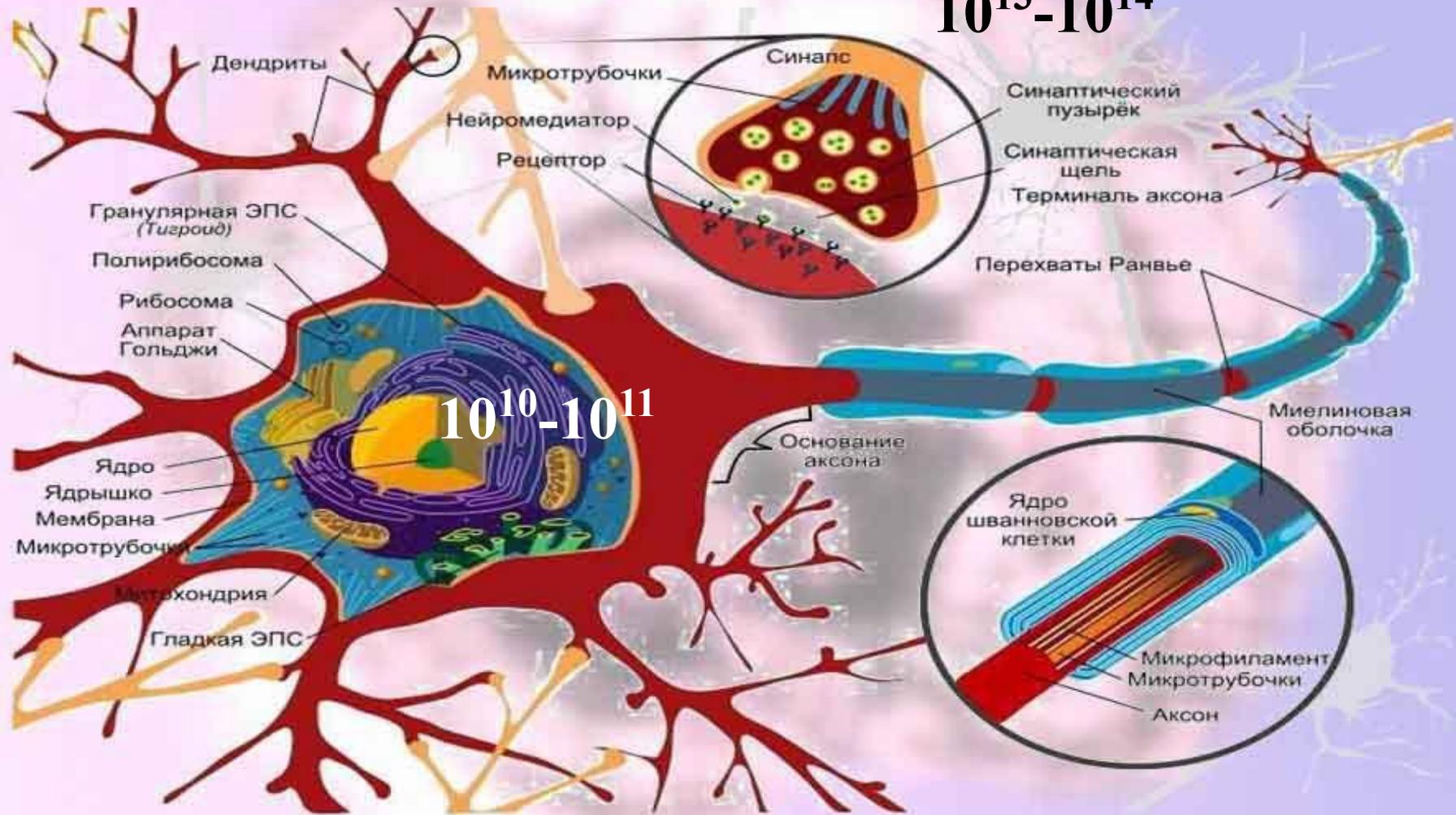


Структурная организация функционирования мозга:

- Нейрон и его функции;
- Организация малых групп нейронов;
- Взаимодействие малых групп в рамках формирования глобальных сетей;
- Развитие физиологического ответа на основе интеграции функций малых сетей.

Структура нейрона

$10^{13}-10^{14}$



$10^{10}-10^{11}$

Глия

- В теле имеется около 900 миллиардов глиальных клеток
- Они способствуют функционированию нейронов (они обычно не передают информацию)
- Несколько типов, например, астроциты
- Астроциты образуют плотные оболочки вокруг кровеносных капилляров в мозгу – часть «гематоэнцефалического барьера»



Фоновая активность нейронов:

- Для большинства нейронов характерны спонтанные колебания мембранного потенциала. Превышение критического уровня деполяризации приводит к развитию ПД;**
- Случайные сигналы в нейрональных сетях провоцирует развитие ПД при отсутствии прямой афферентной стимуляции (нарушения метаболизма, гипертермия, магнитное поле...);**
- Генетически предрасположенные к ритмической активности клетки приобретают свойства пейсмеккера и становятся осцилляторами сетевой активности.**

Физиологическая роль нейрона – возбуждение (пейсмеккер, осциллятор)

Синаптическое давление
не влияет на активность

Выступает как истинный
осциллятор
физиологических функций



Тоническая активность

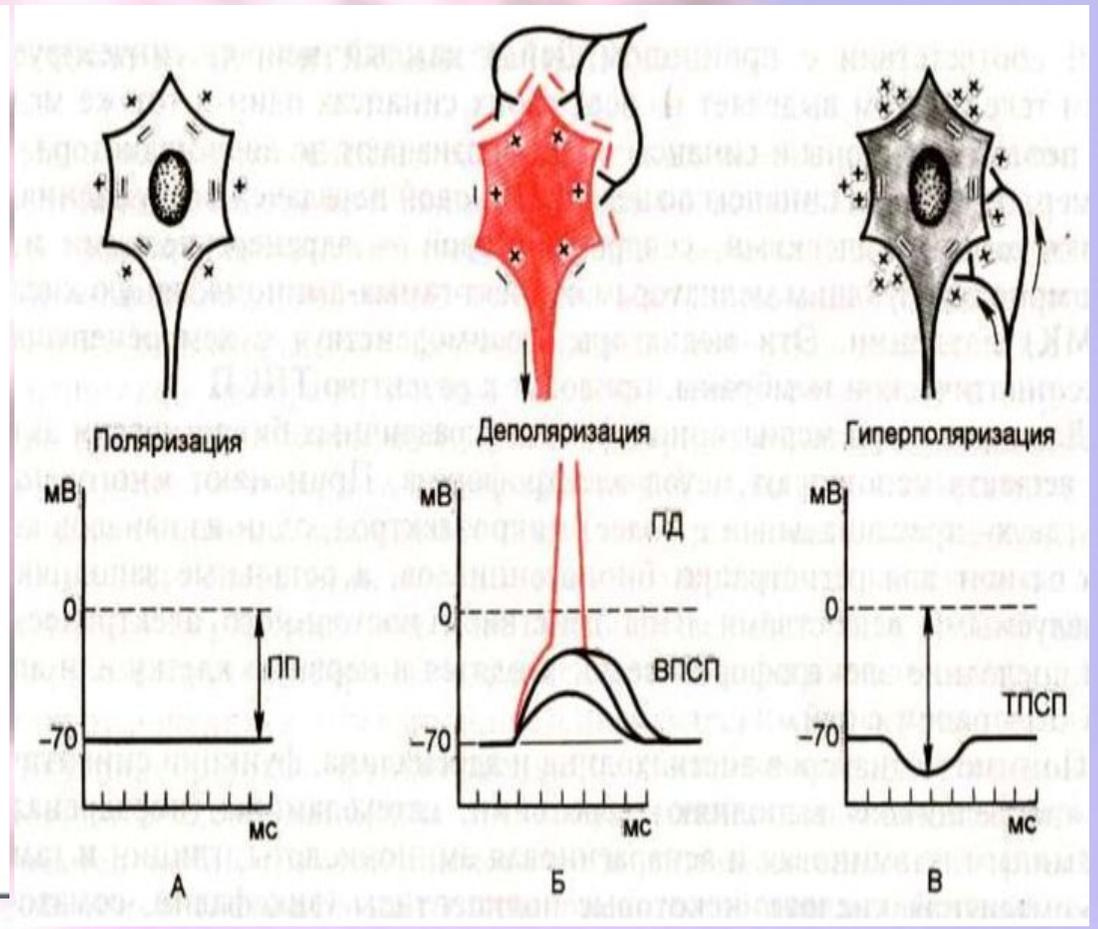
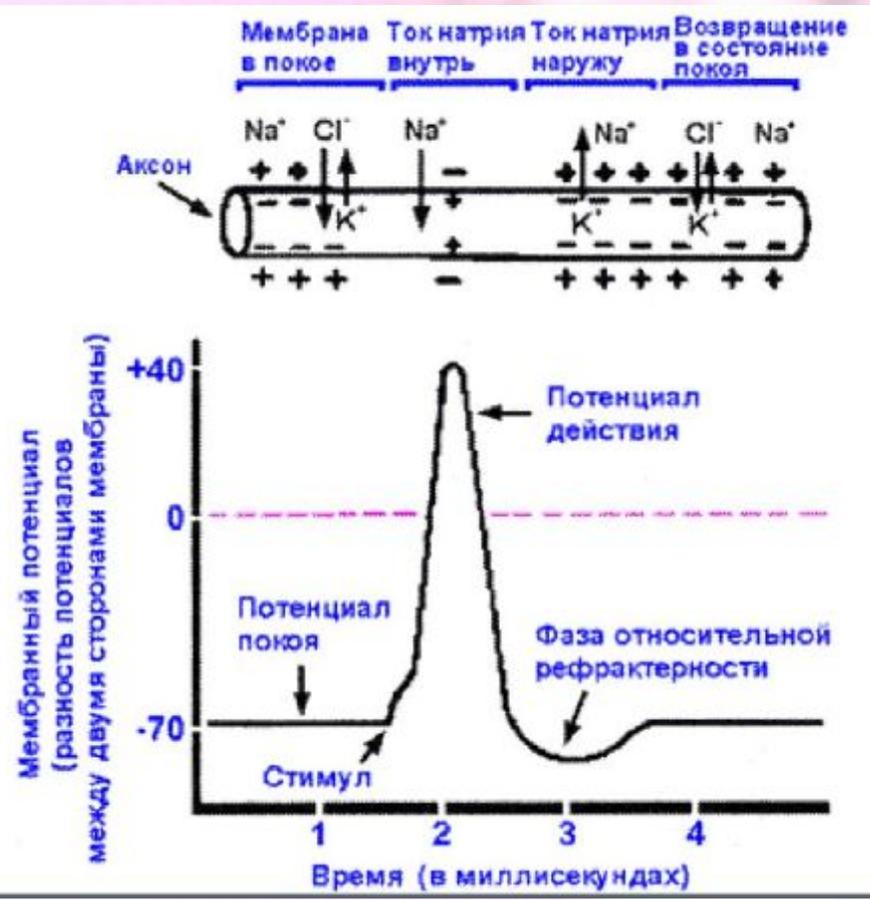
Активность ЭО и
вероятно

детеминированные
нейрональные сети
(изменение ультра- и
циркадианной
активности)

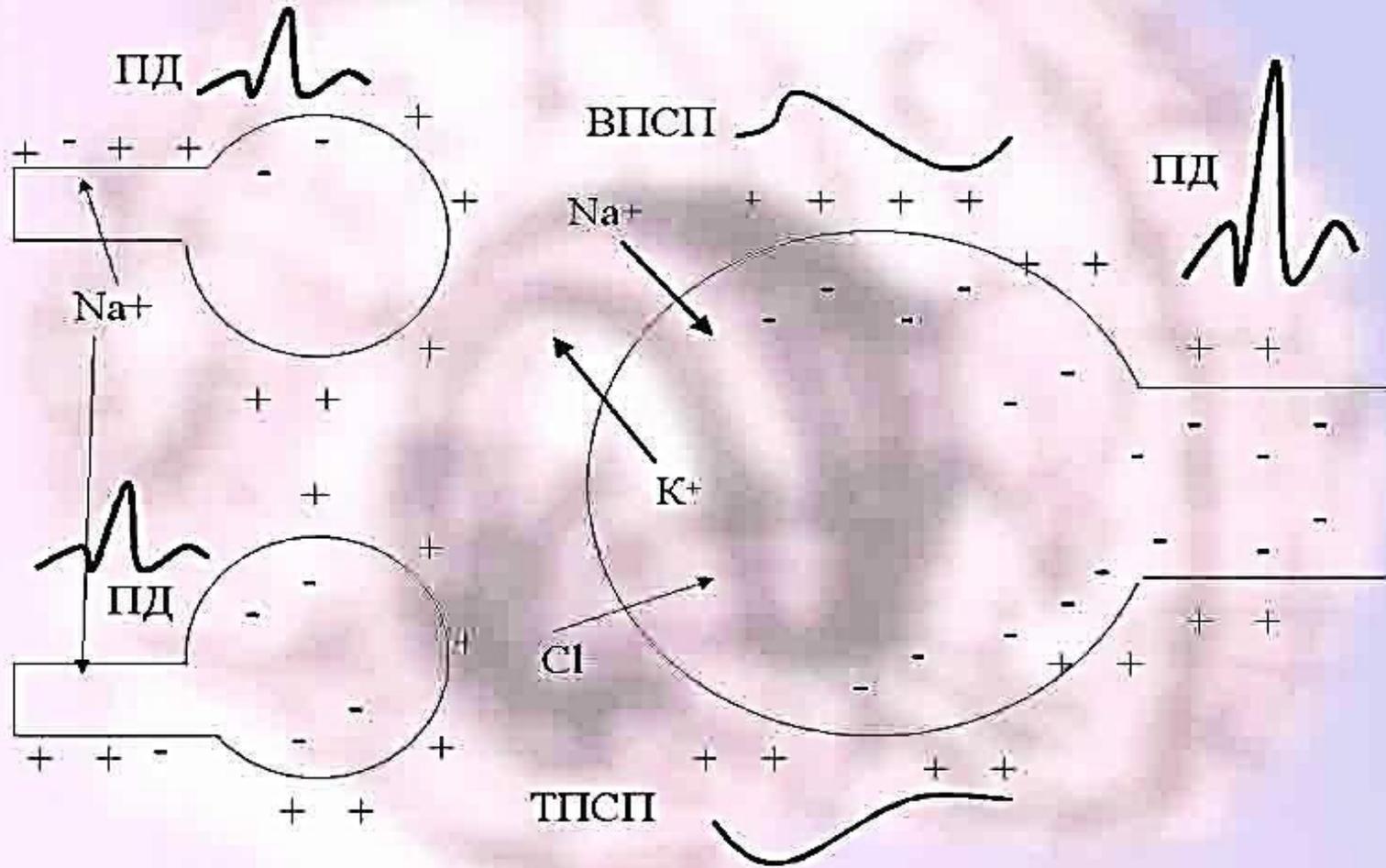
Default network

(функциональный
осциллятор)

Электровозбудимые ткани



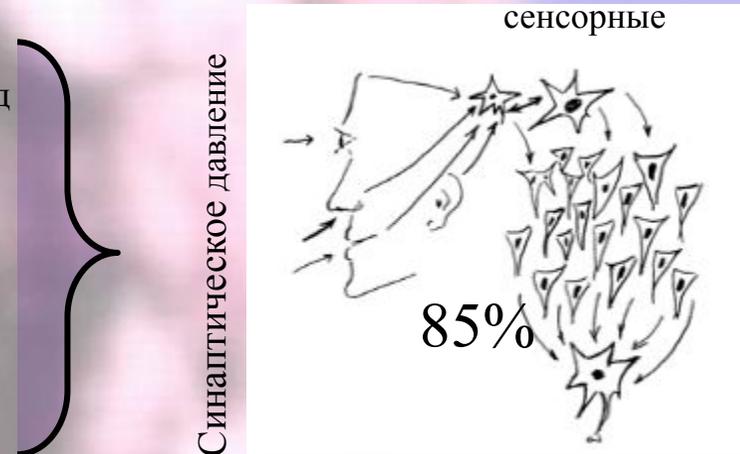
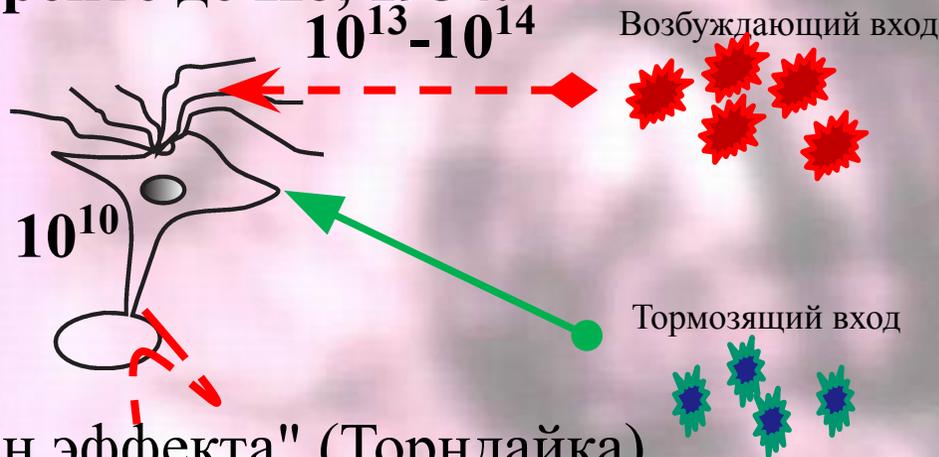
Компараторные функции - энергопотребление



Физиологическая роль нейрона – функционирование в сетях

К.Гольджи, С.Рамон-и-Кахал 1906; Гештальт психология - параллельная обработка информации, поступающей по множеству каналов, формирует единый слепок восприятия на основе процессов обработки сигнала.

Р.Лоренте де Но, 1934.



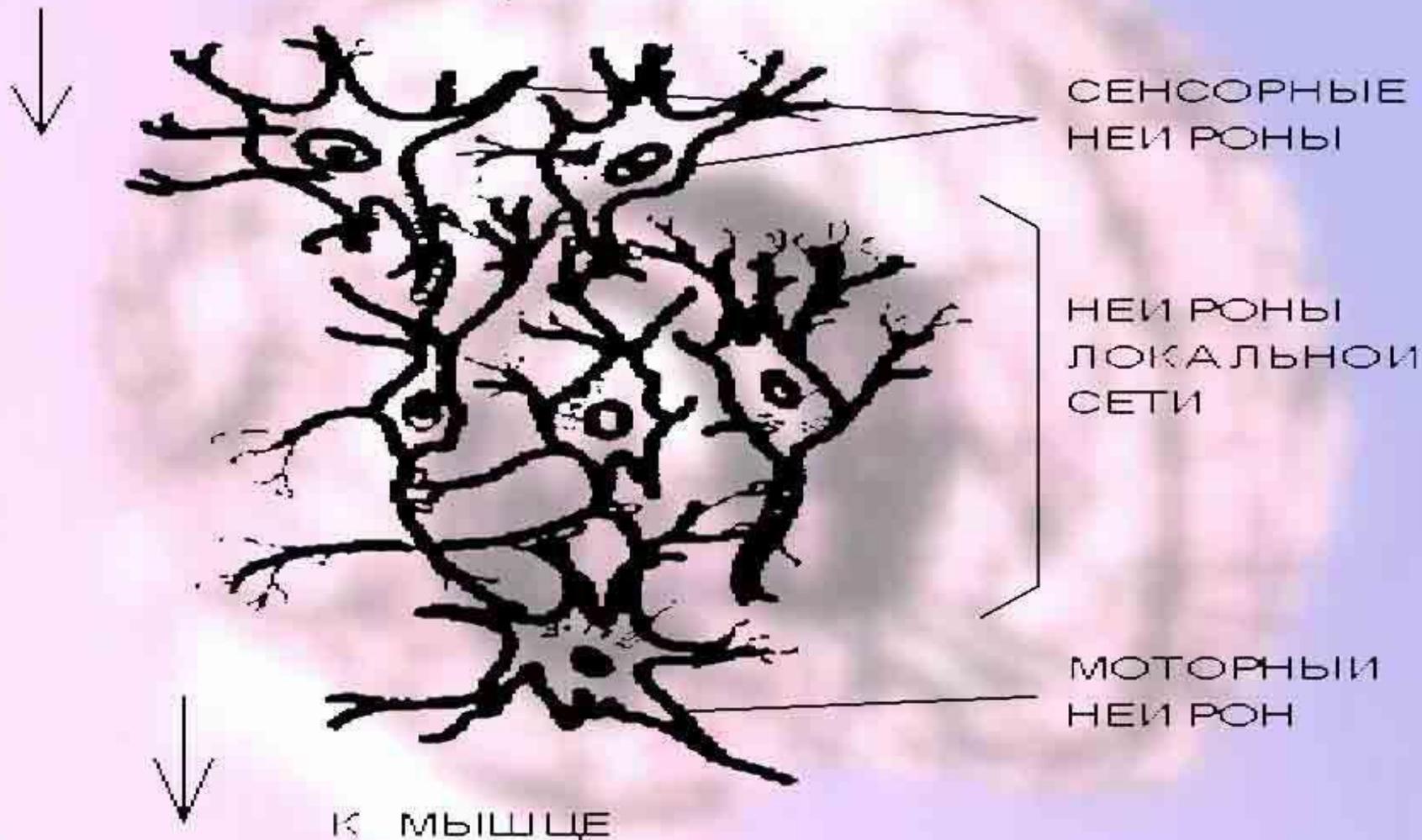
"Закон эффекта" (Торндайка)

- когда, найдена успешная, удовлетворяющая возникшую потребность модель поведения, она затем многократно повторяется и

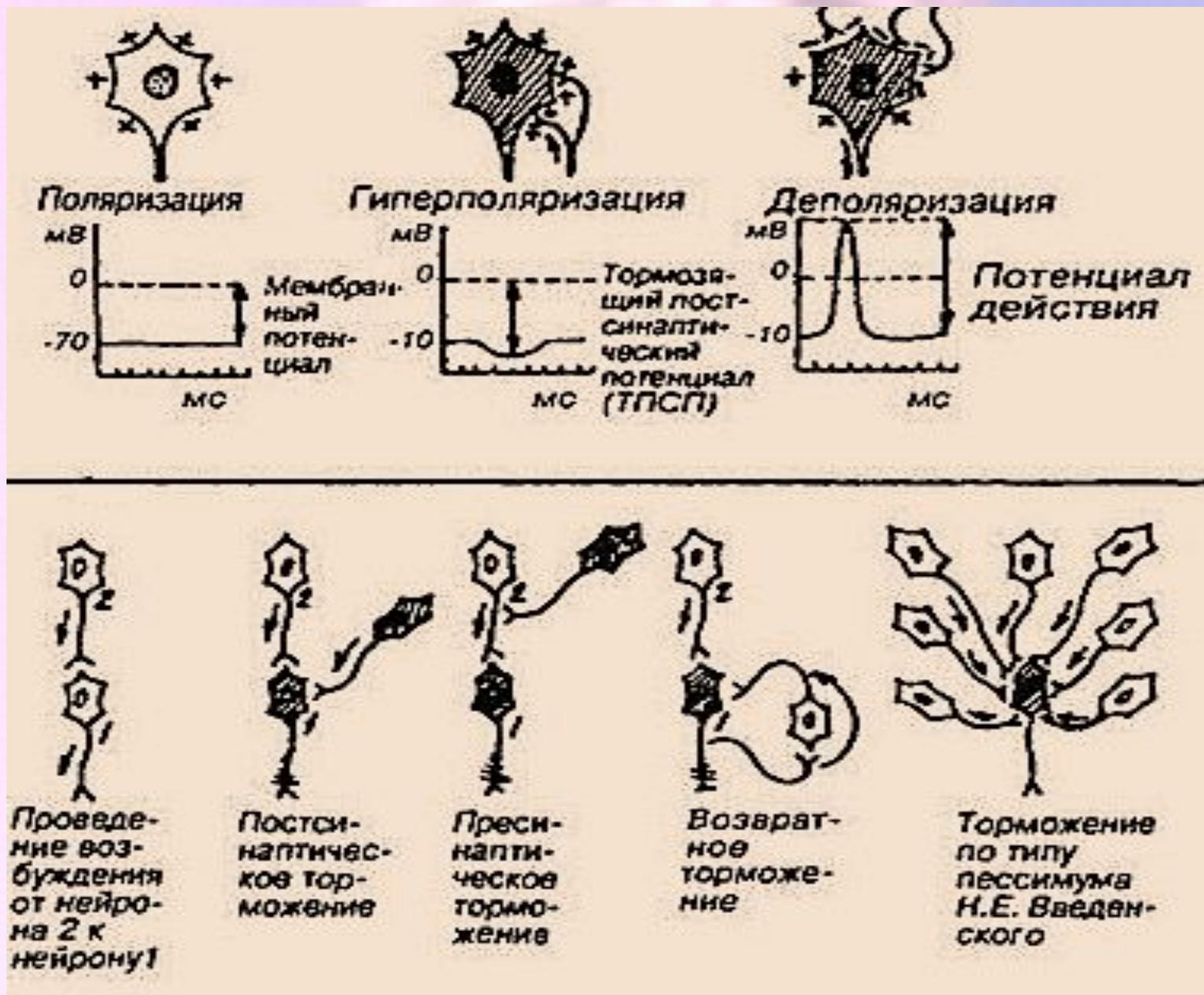
Клапаред: мысль (осознание) появляется тогда, когда встречается новая ситуация, с которой нельзя справиться при помощи рефлексов и

Локальные сети нейронов (чем сложнее задача, тем сложнее организация выполнения)

ОТ РЕЦЕПТОРОВ

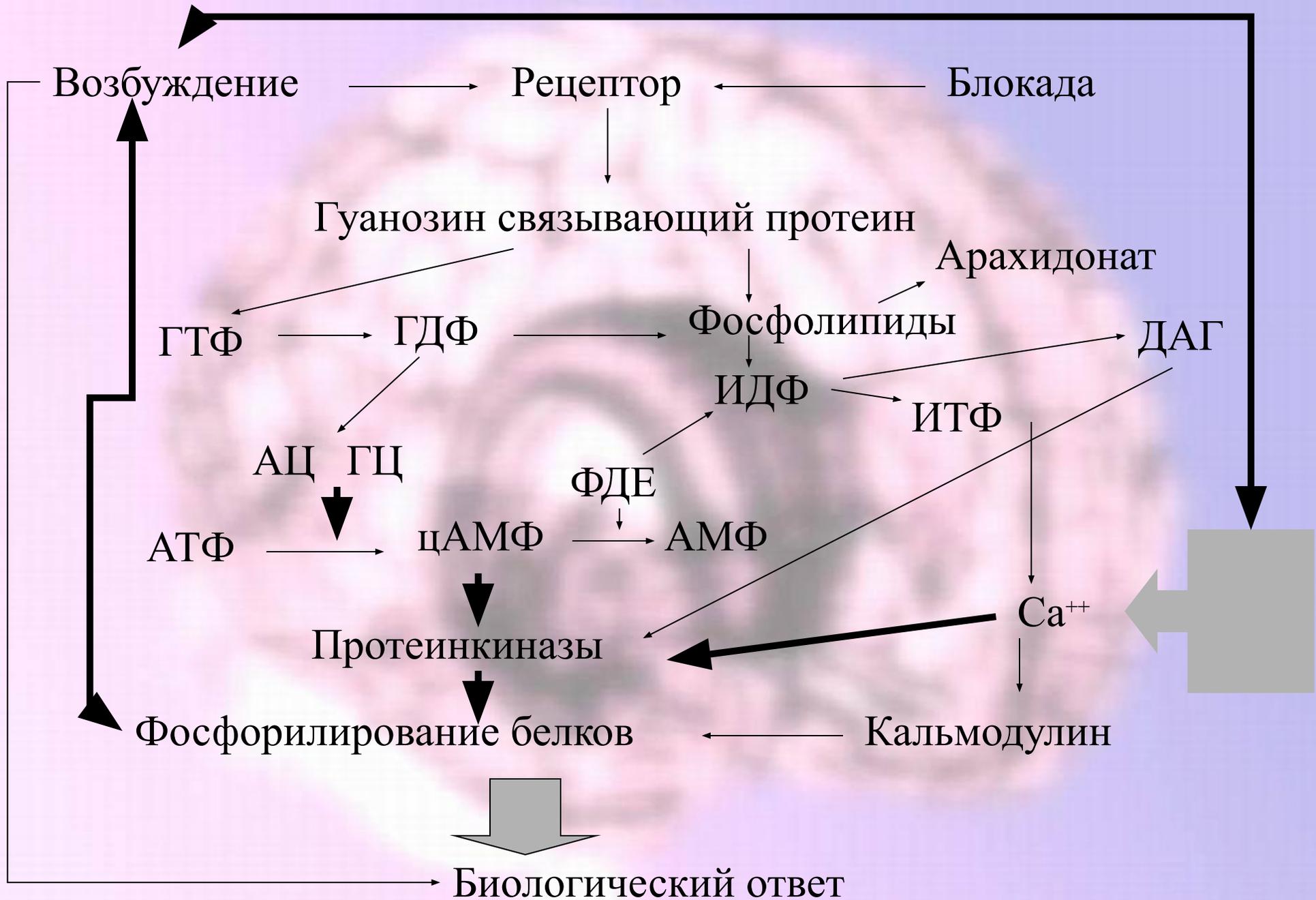


Торможение в нейронных сетях:

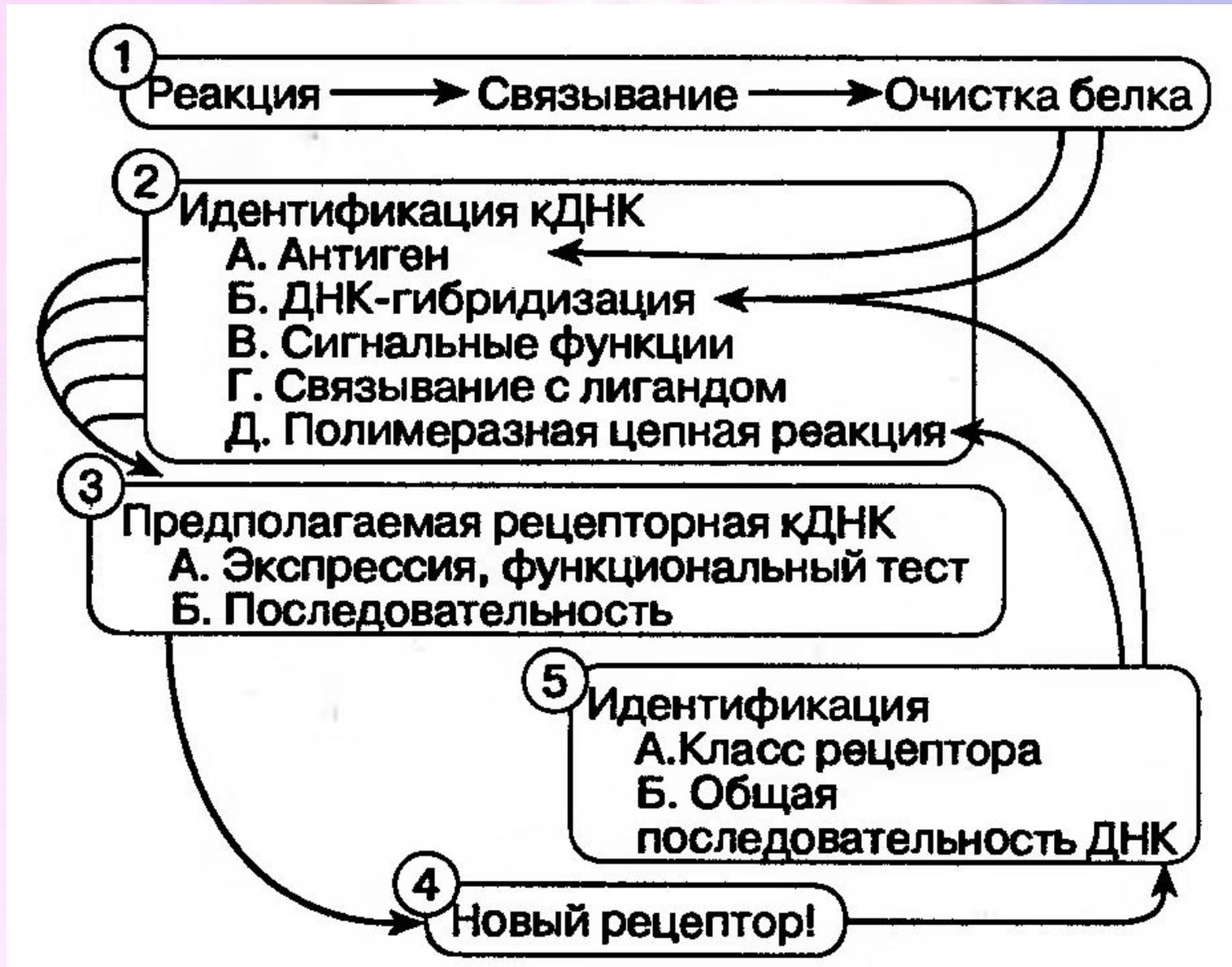


Продолжительность нейронального ответа





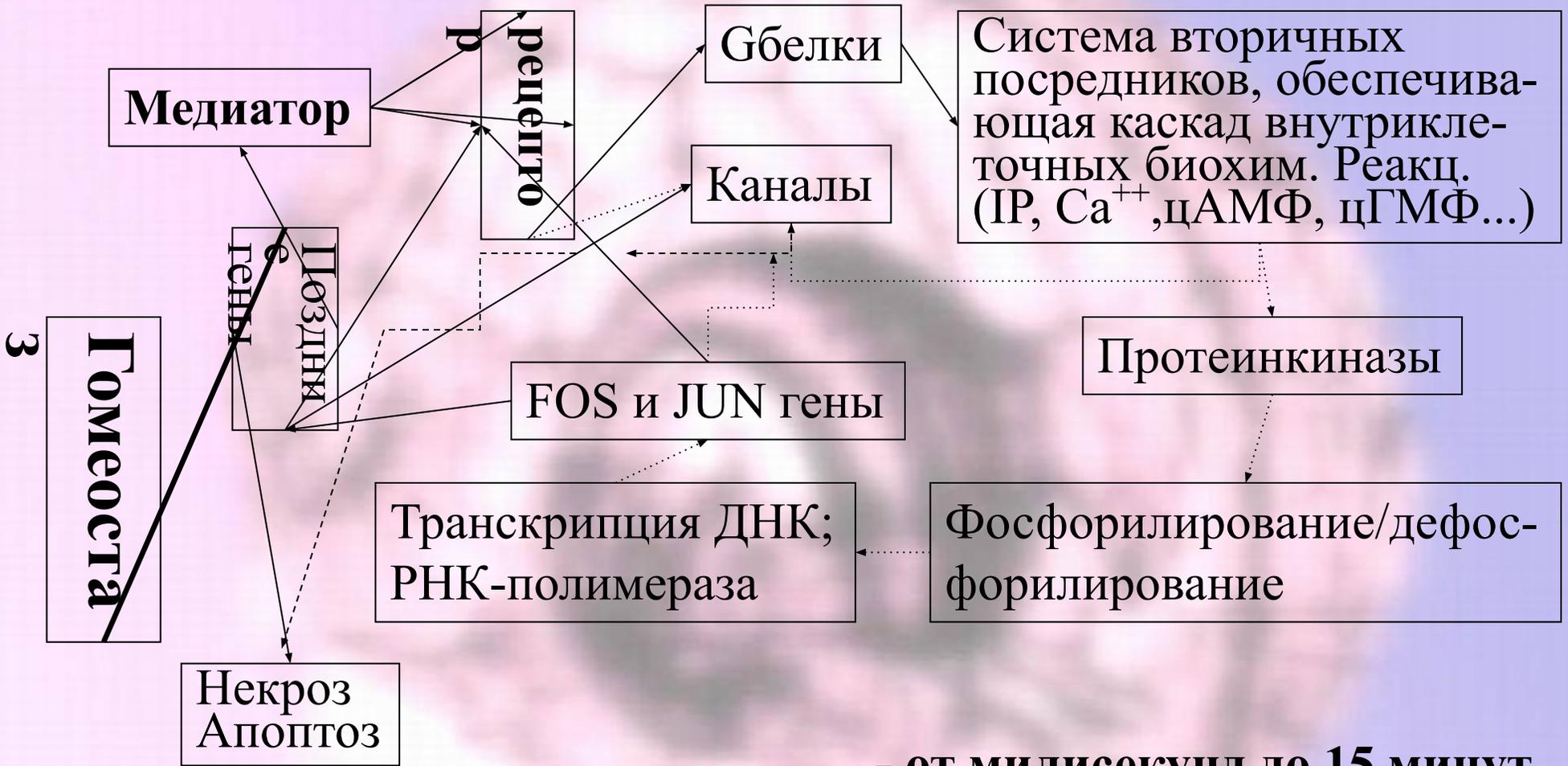
«Открытие» новых рецепторов



1979 год

Джон Эклс в соавторстве с супругами Мак-Гир предложил называть эффекты классических быстрых медиаторов **ионотропными** поскольку они воздействуют на ионные каналы постсинаптической мембраны, а медленные эффекты- **метаботропными**, предполагая, что они требуют вовлечения метаболических процессов внутри постсинаптического нейрона.

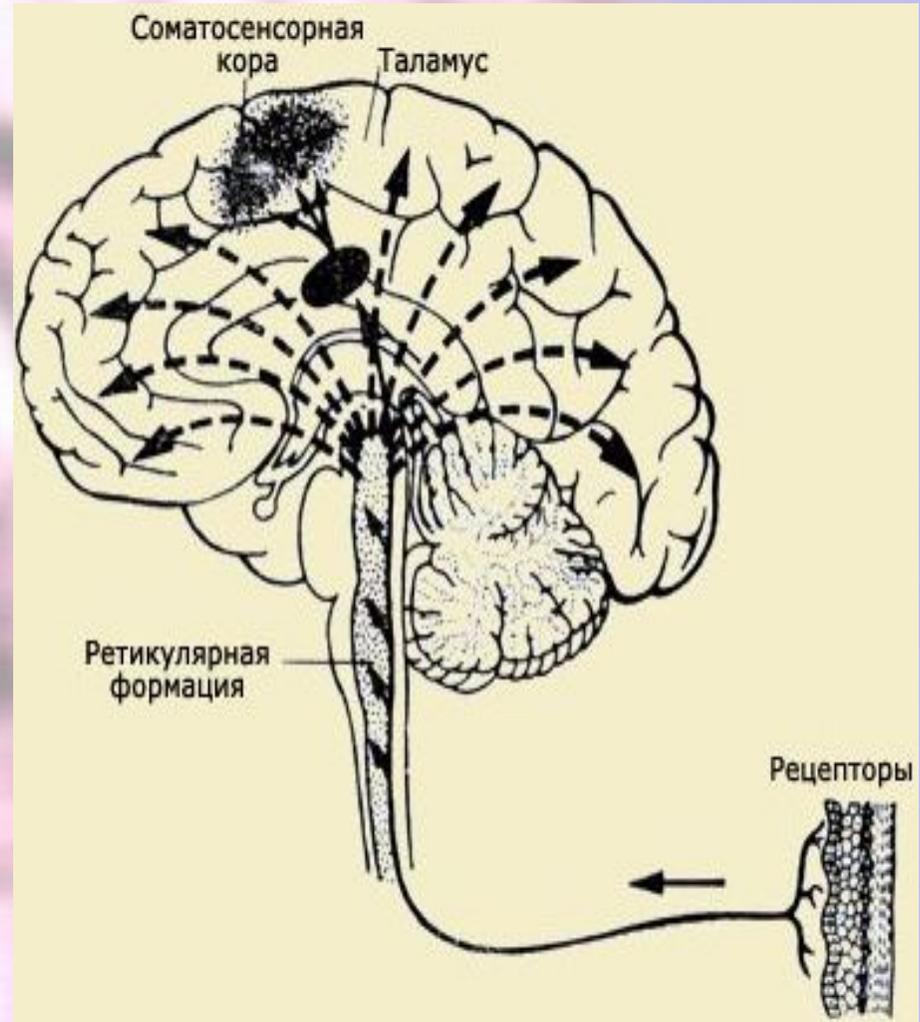
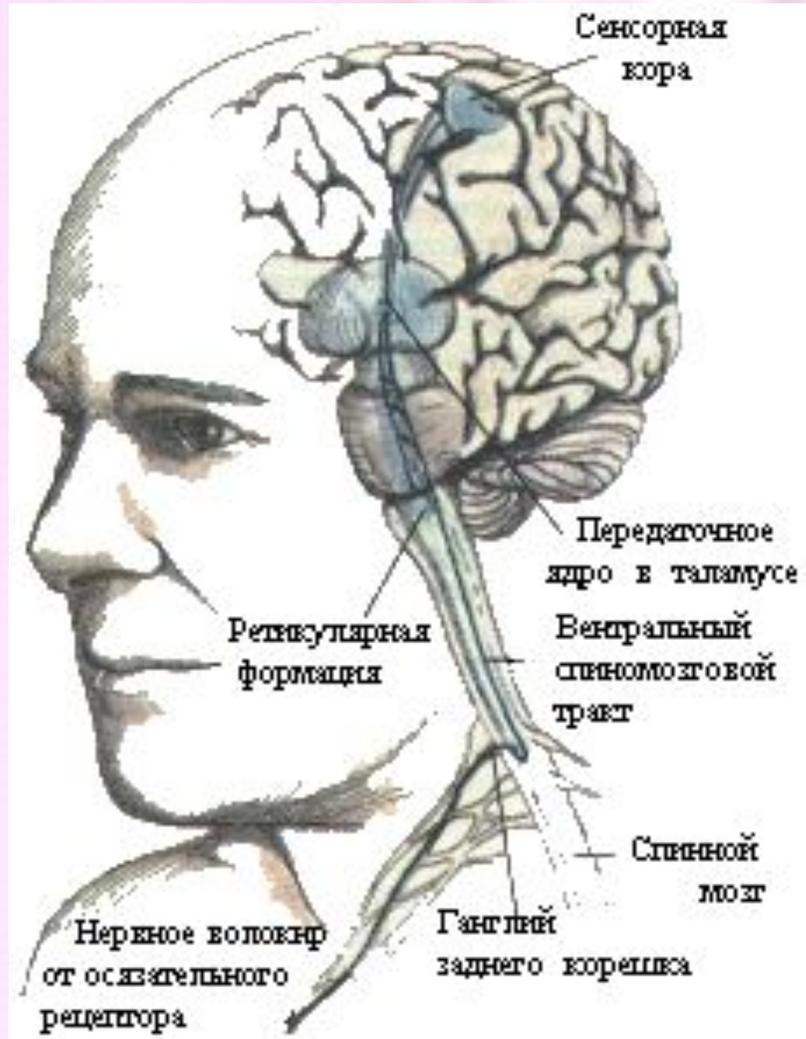
Роль генетических факторов в нарушении функций ЦНС



----- - от миллисекунд до 15 минут

————— - от 60 мин до месяцев

Восприятие сенсорной информации



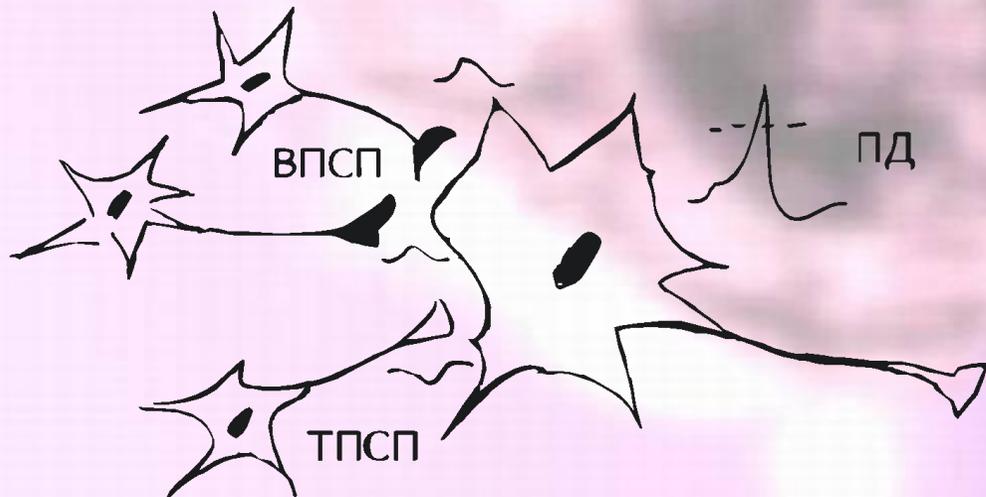
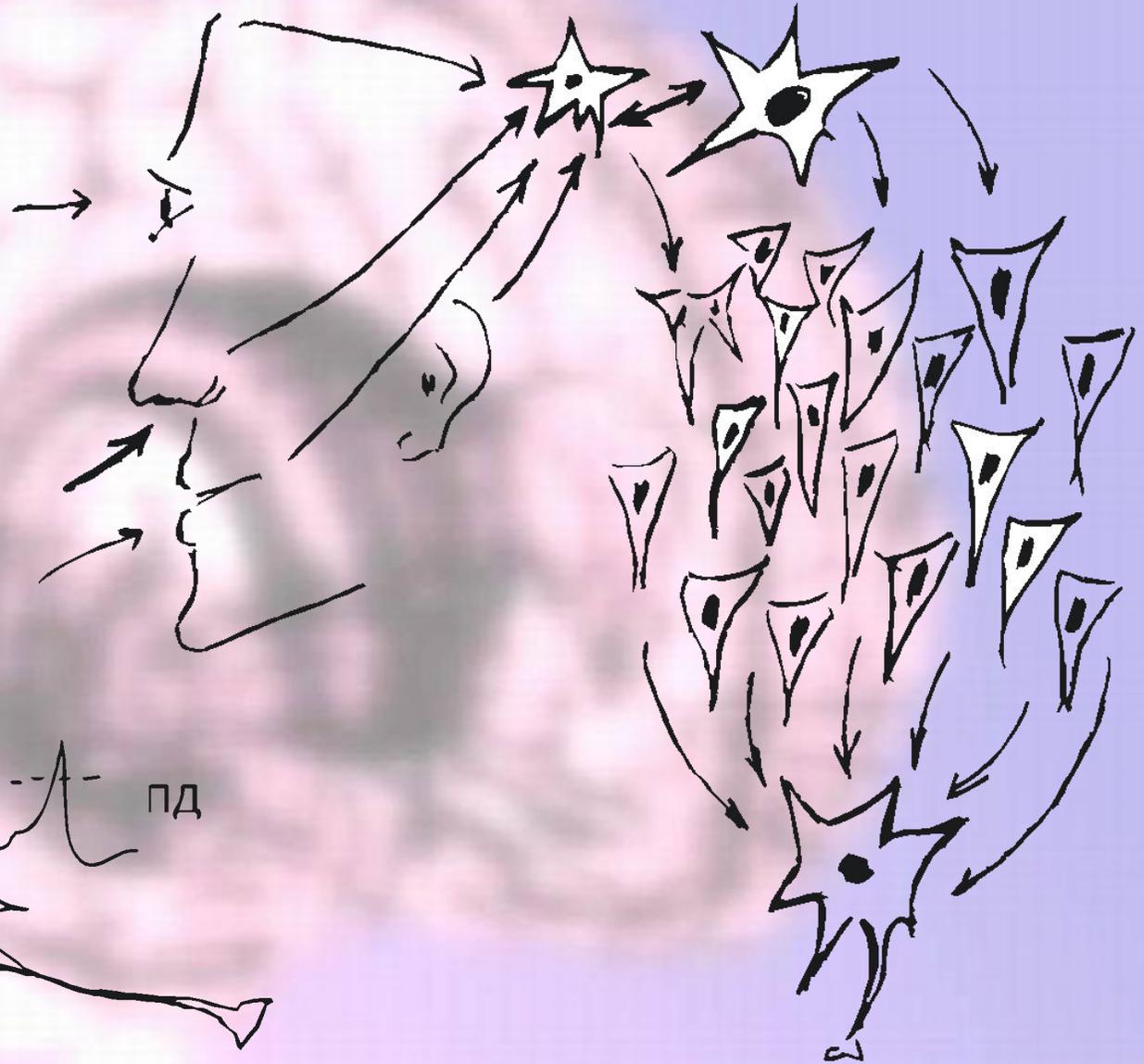
Сенсомоторная кора



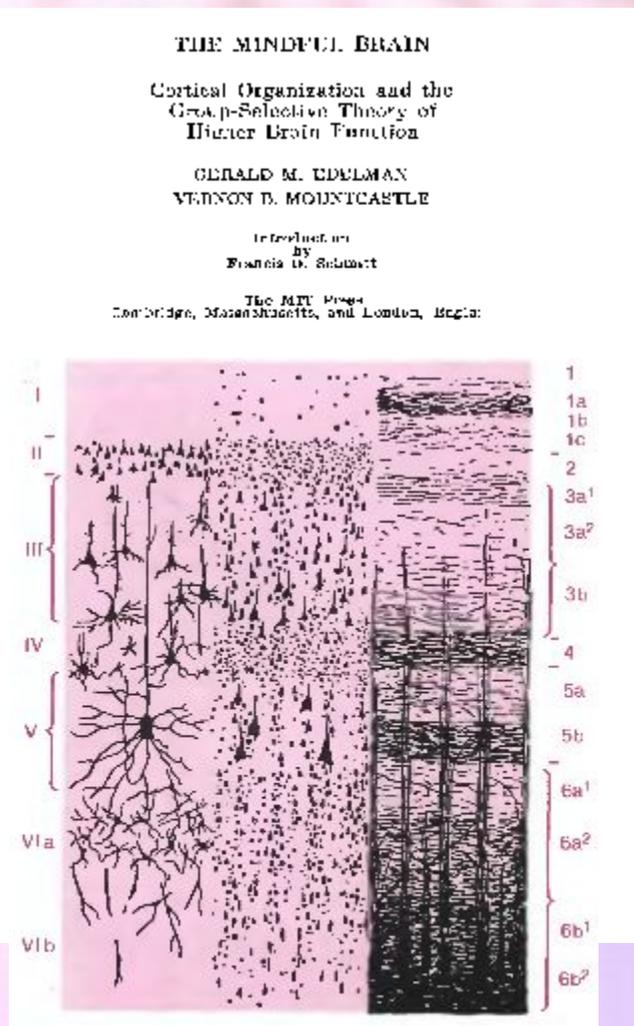
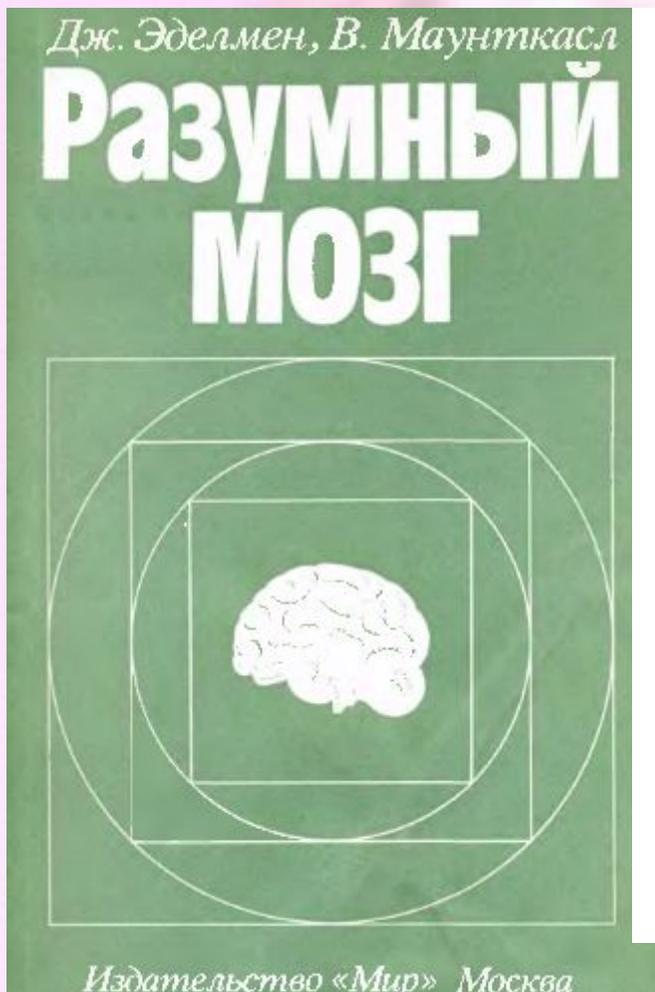
Обработка поступающей информации. Роль нейрона

Число нейронов –
 10^{10} - 10^{11} ;

Количество синапсов –
 10^{13} - 10^{14}



Исторические аспекты модульной (сетевой) организации:



Черкес В.А.
Мозговые
структуры или
нейрональные
цепи//
Киев, 1984г.



Развитие нормального и патологического поведения

ИНСТИНКТЫ

половой

материнский

пищевой

награда

Эмоциональные
реакции

мнестические
способности

наказание

оборонительный

мышление

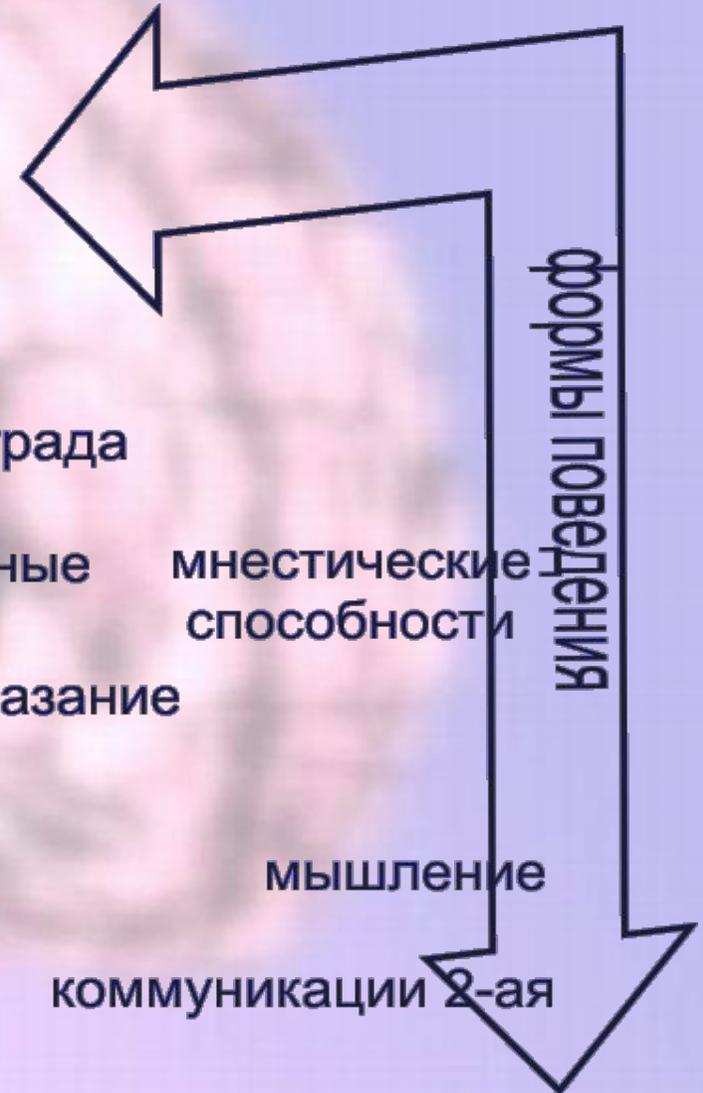
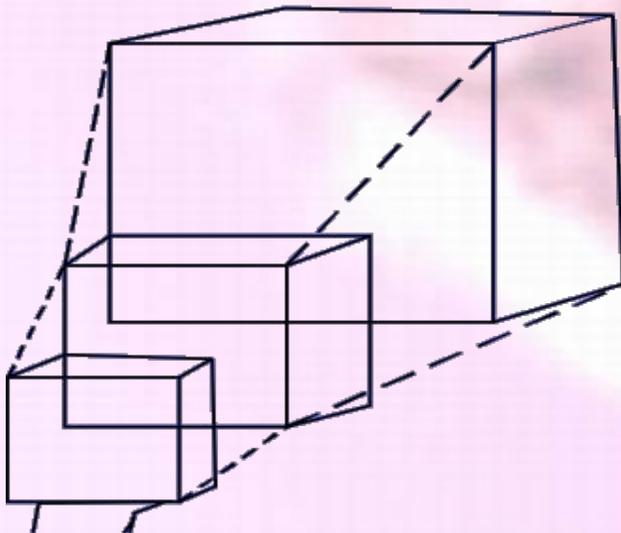
социальное

коммуникации 2-ая

Адаптивные способности

Рефлексы
висцеральные
моторные
болевые
сенсорные

сохранение вида

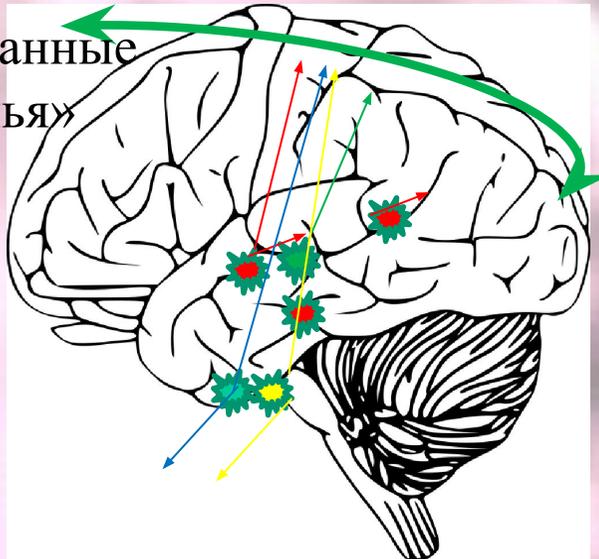


Нейронная сеть – модульная организация и ЭВОЛЮЦИЯ (Основные свойства нейронных сетей способность к обусловленному возбуждению и пластичности/обучению)

А.А.Ухтомский, 1921;
П.К.Анохин 1935-1970;
Г.Н.Крыжановский, 1980;
Н.П.Бехтерева, 1978;

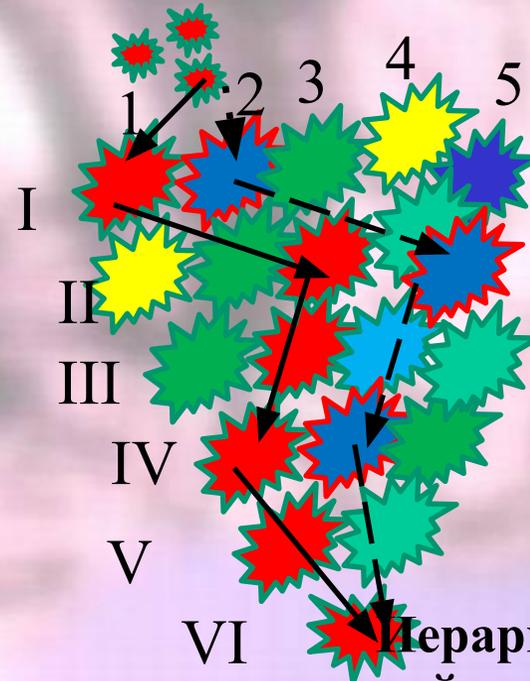
индивидуальные черты
особенности
функционирования личности

Генетически
детерминированные
«жесткие звенья»



Моноамины,
Ацетилхолин

Моноаминовая парадигма
регуляции психической активности

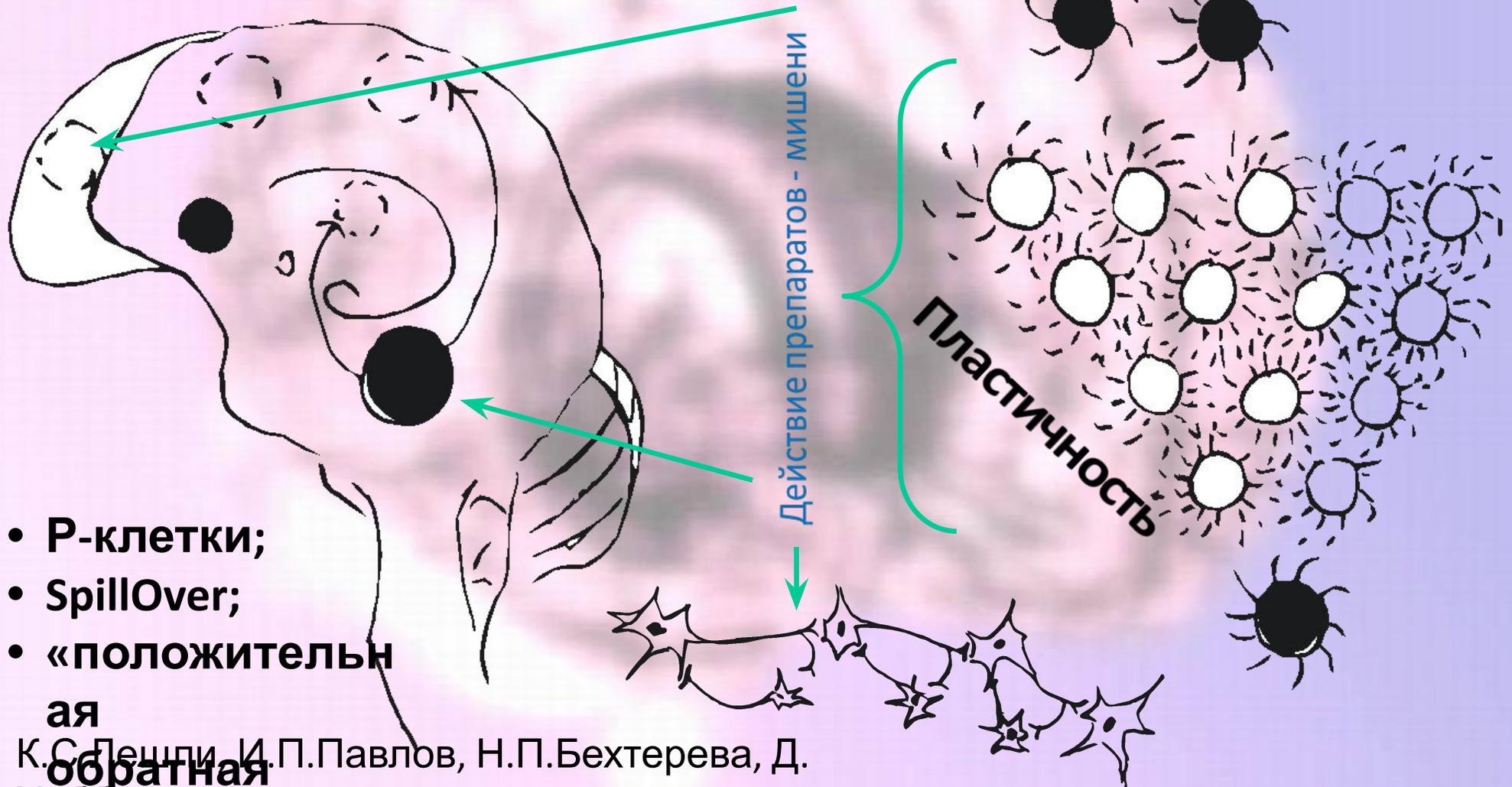


Функционально
«гибкие звенья»

Нейромодуляторы,
ВАК, ГАМК

Иерархическая организация
нейронных сетей
по горизонтали и вертикали-
«От сложного к простому»

Локальные сети нейронов (чем тяжелее задача, тем сложнее организация выполнения)



- Р-клетки;
- SpillOver;
- «положительн

ая

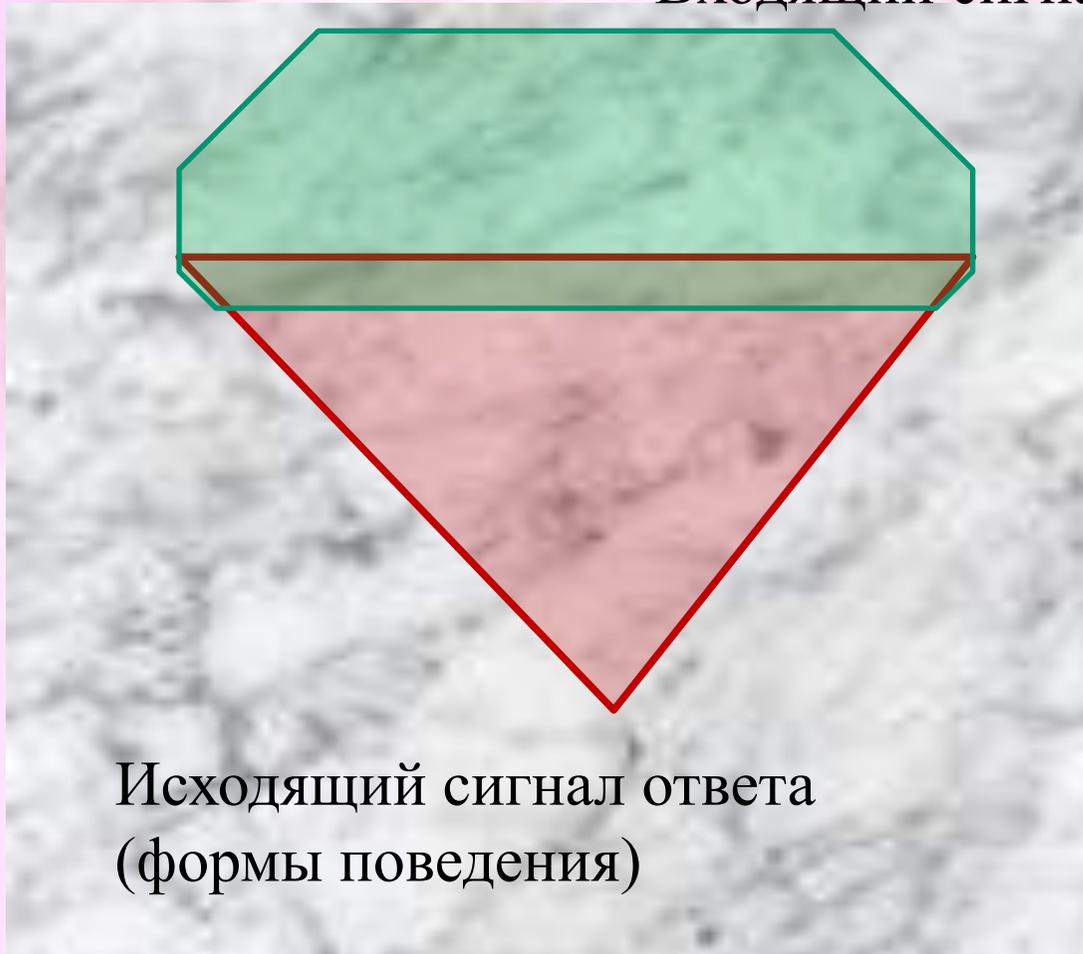
К.С. Дешли, И.П. Павлов, Н.П. Бехтерева, Д.

Хебб

«обратная
связь»

Взаимодействие входа и выхода при формировании поведенческого ответа

Входящий сигнал (сенсорный вход)



Зоны интерференции
входящих и исходящих
сигналов

Исходящий сигнал ответа
(формы поведения)

Компараторная функция - ответ

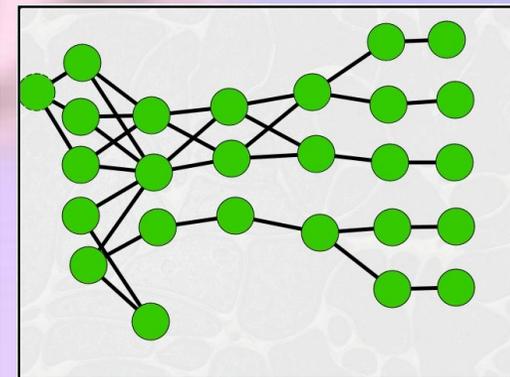
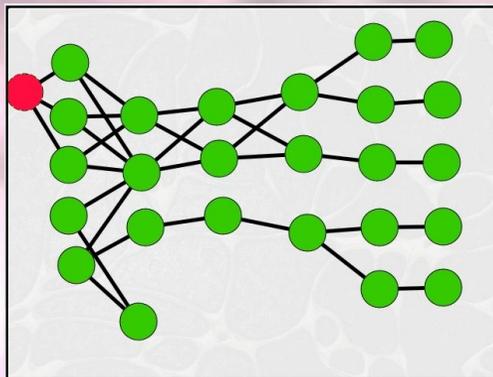
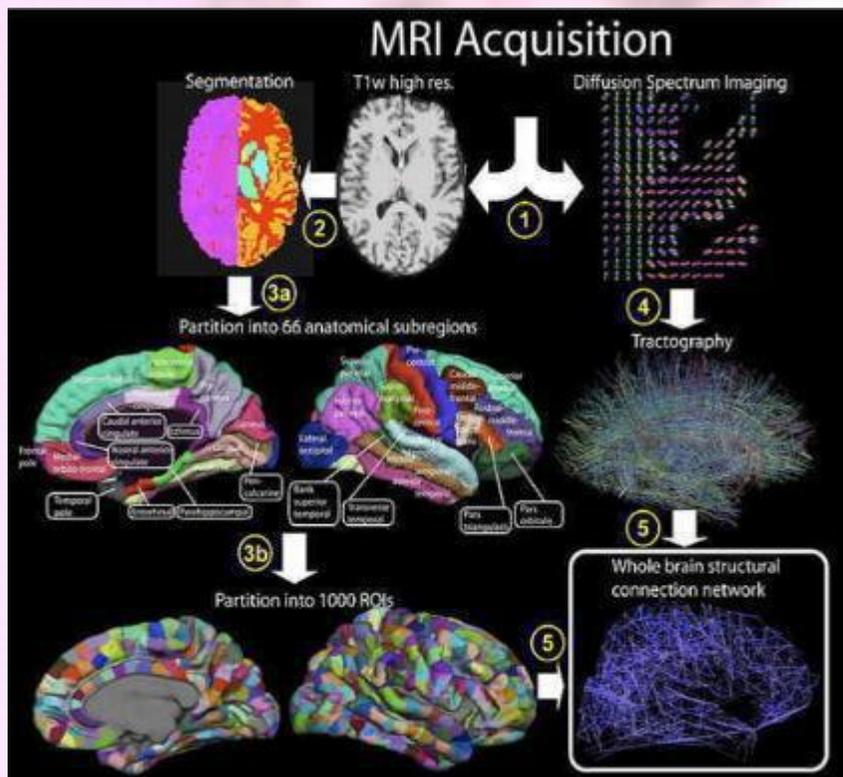
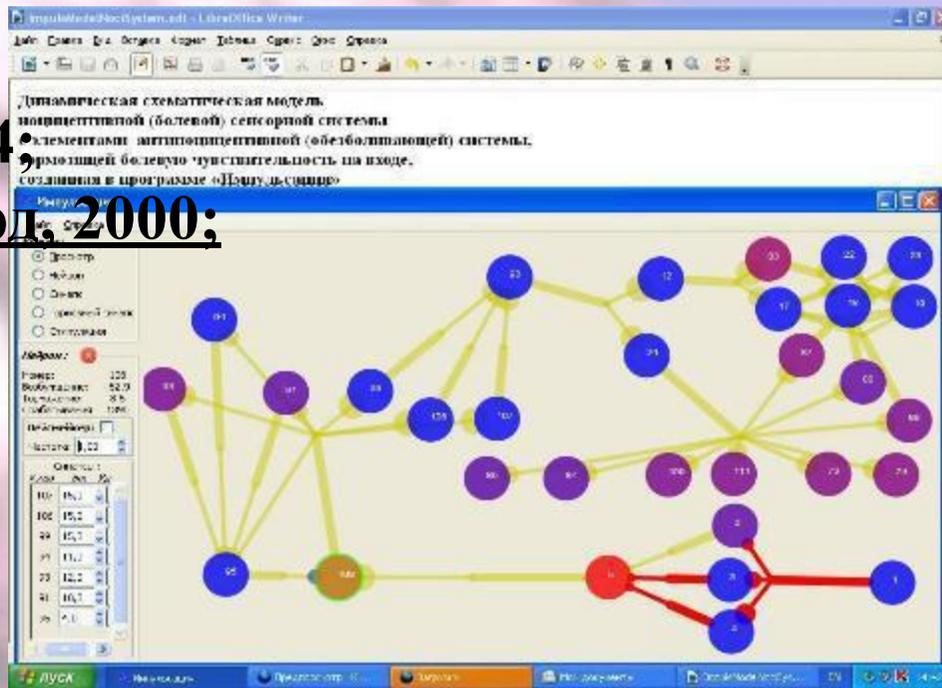
- Нейрон воспринимает информацию через конвергирующие на нем синаптические связи огромного количества клеток. Его способность к развитию ответа, определяется разностью, поступающих активирующих и ингибирующих проекций. Преобладание одних над другими, определяет, либо возбуждение клетки (развитие потенциала действия (ПД), связанное с дальнейшим распространением нервного импульса, либо его отсутствие и затухание сигнала. Способности психотропных препаратов изменять чувствительность нейронов в отдельных нейрохимических системах через активацию или блокаду рецепторов лежит в основе формирования психотропных эффектов.

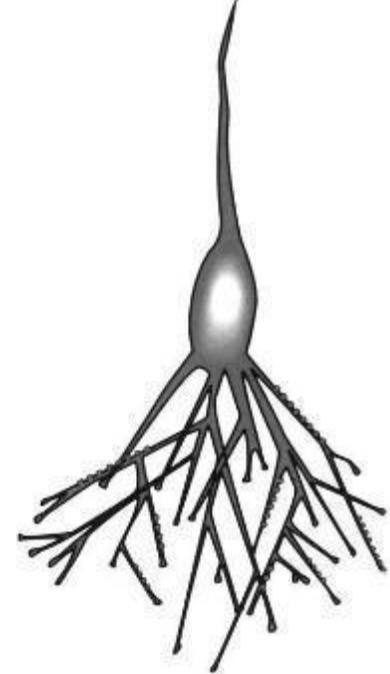
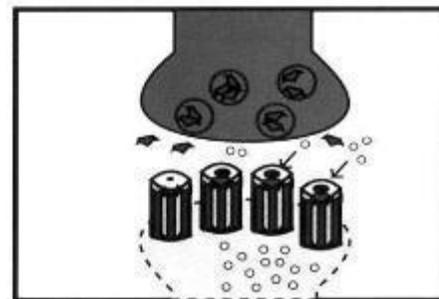
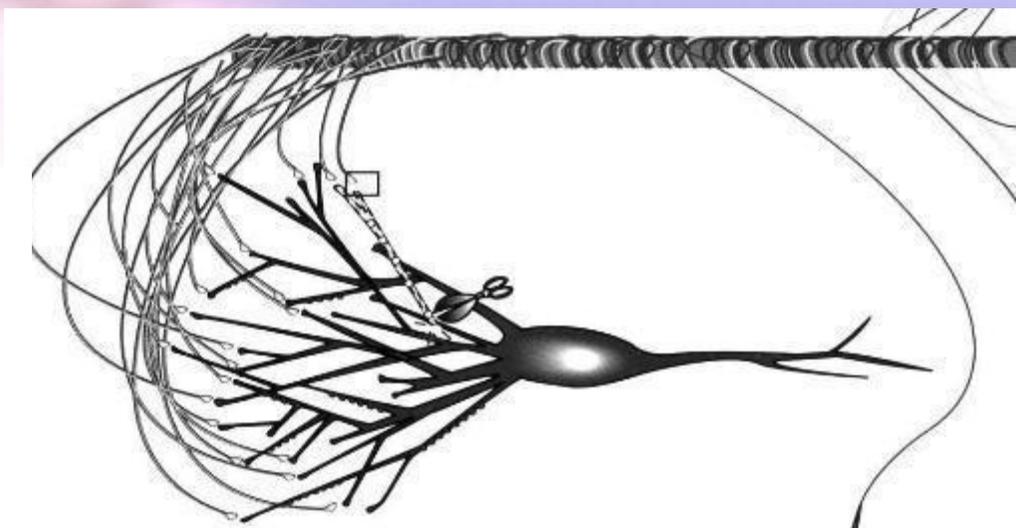
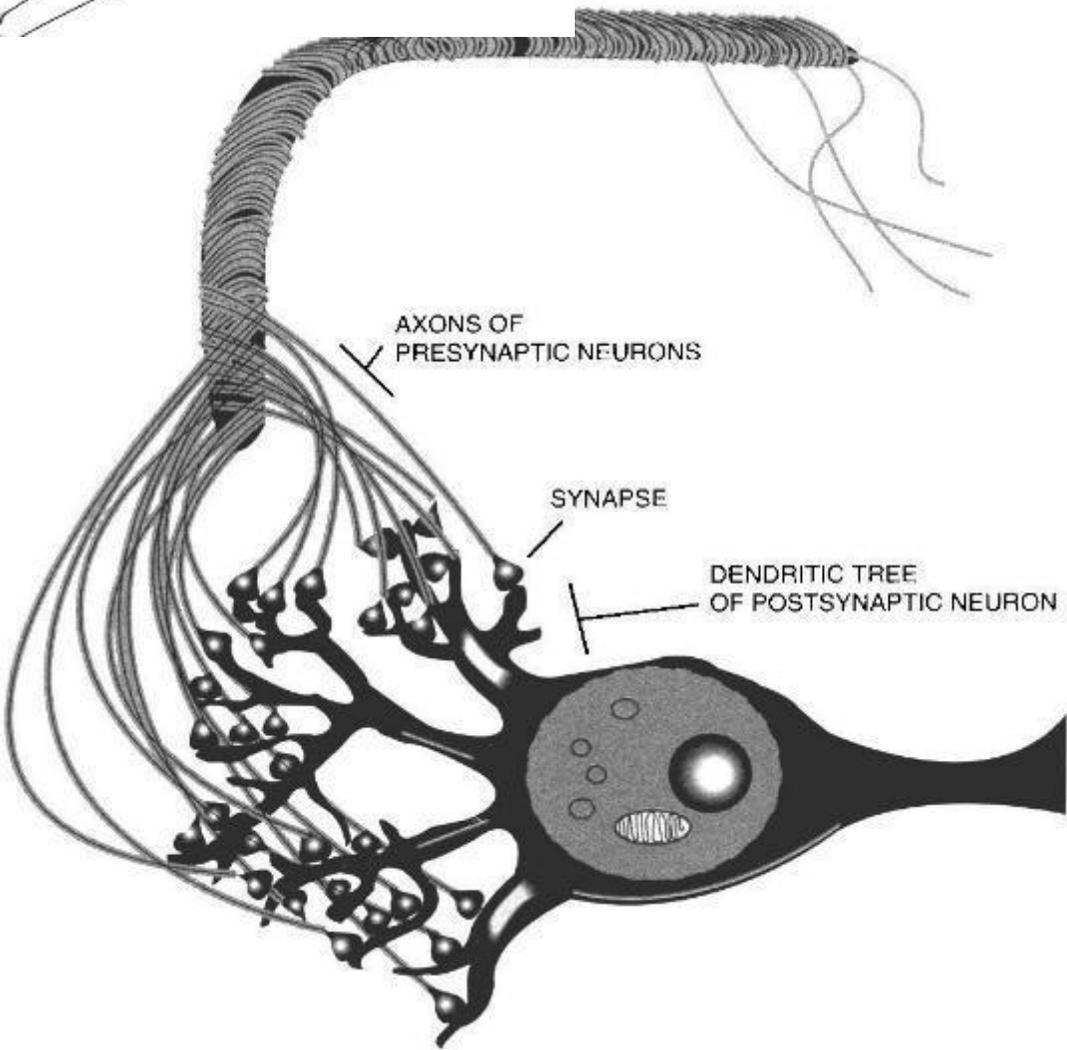
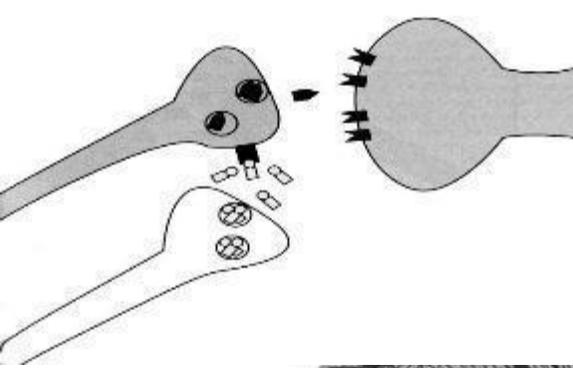
Взаимодействия нейронов (малые группы, нейрональные цепи/сети)

Р.Гольдшмидт 1912;

Р.Лоренте Де Но 1934;

Э.Кендал, П.Грингард, 2000;

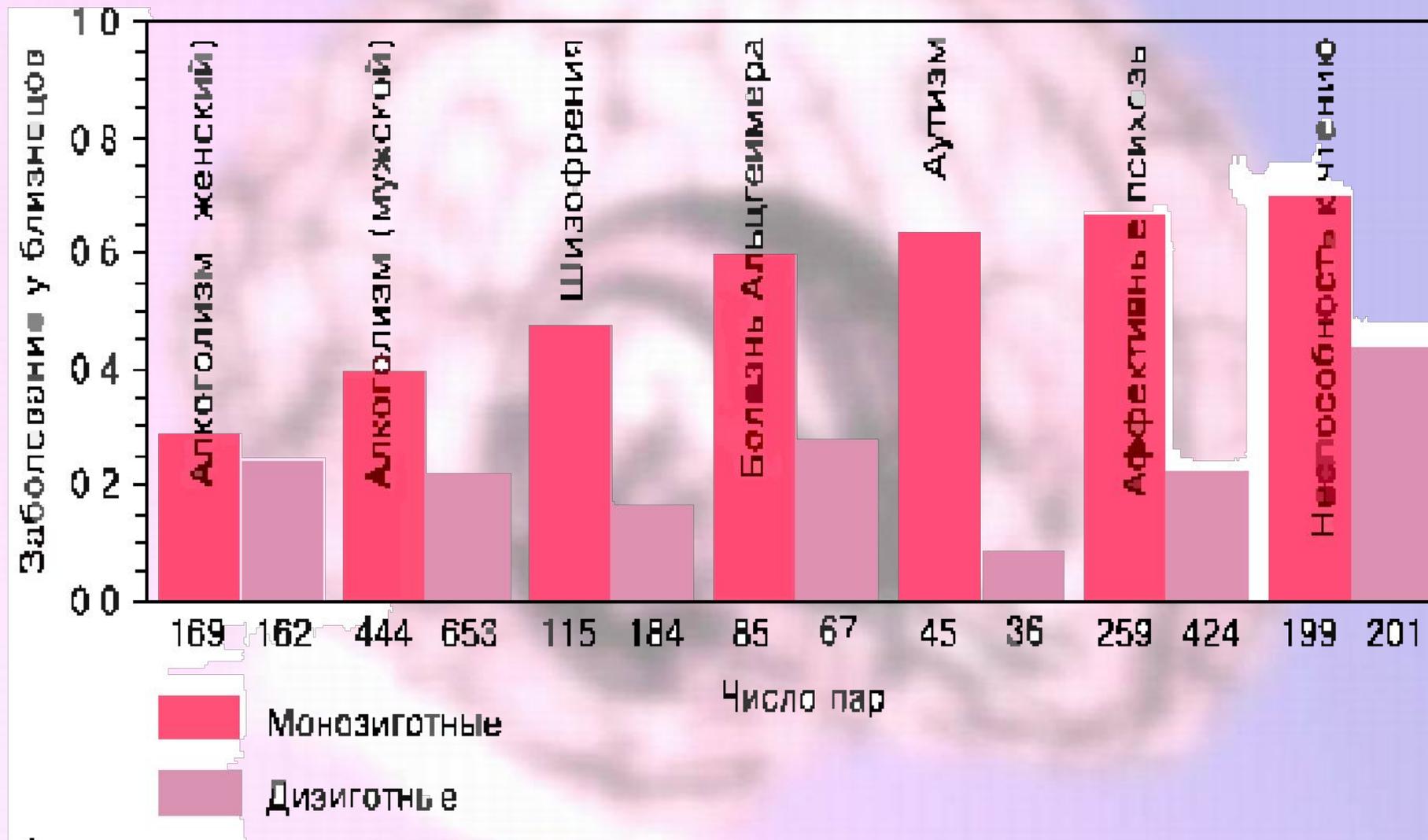




Некроз и апоптоз в ЦНС:



Близнецовые исследования при психической патологии



Какие бывают медиаторы?

Возбуждающие

Ацетилхолин

Глутамат

Окись азота

Амбивалентные

Норадреналин

Адреналин

Серотонин

Гистамин

Тормозящие

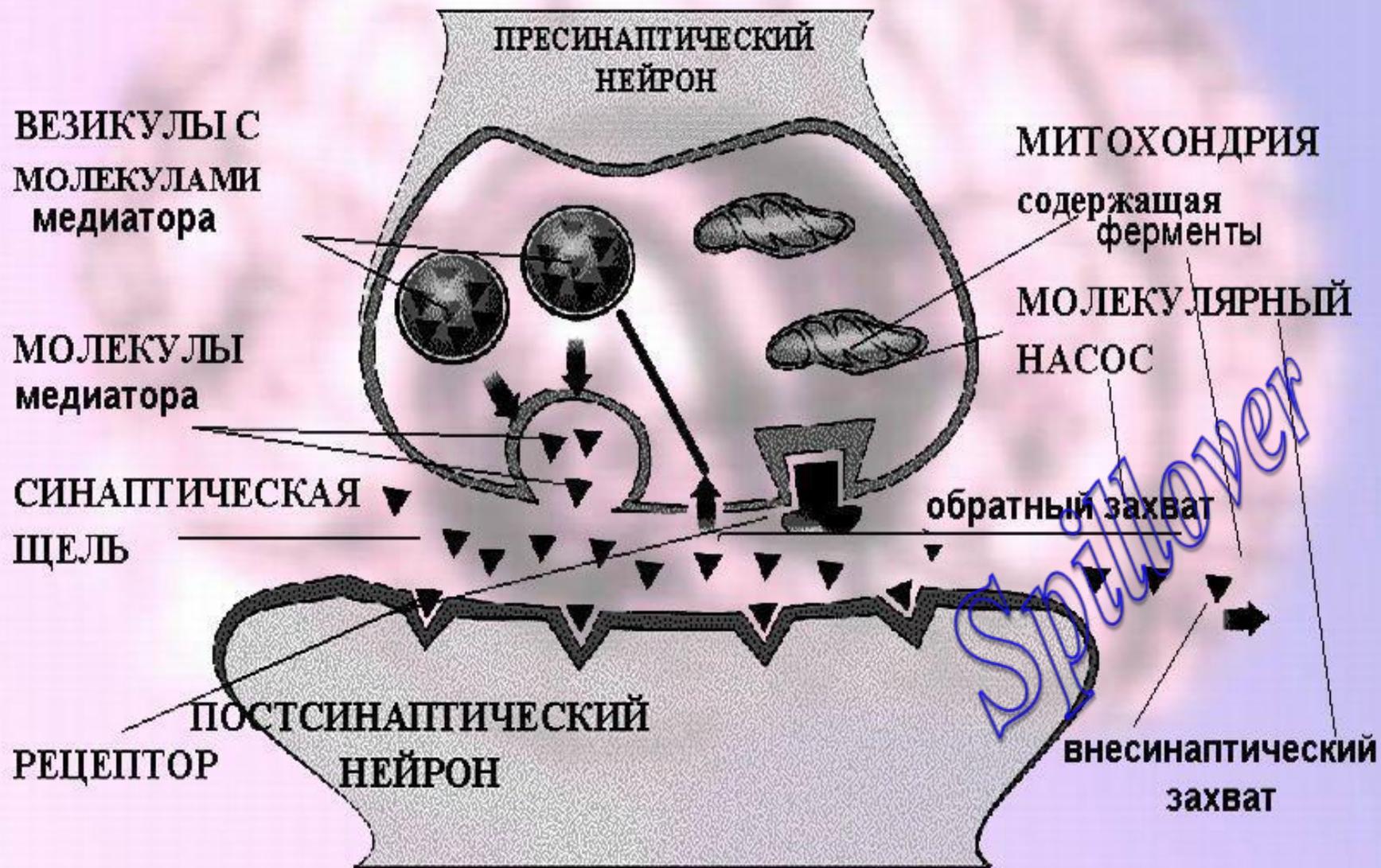
ГАМК

Глицин

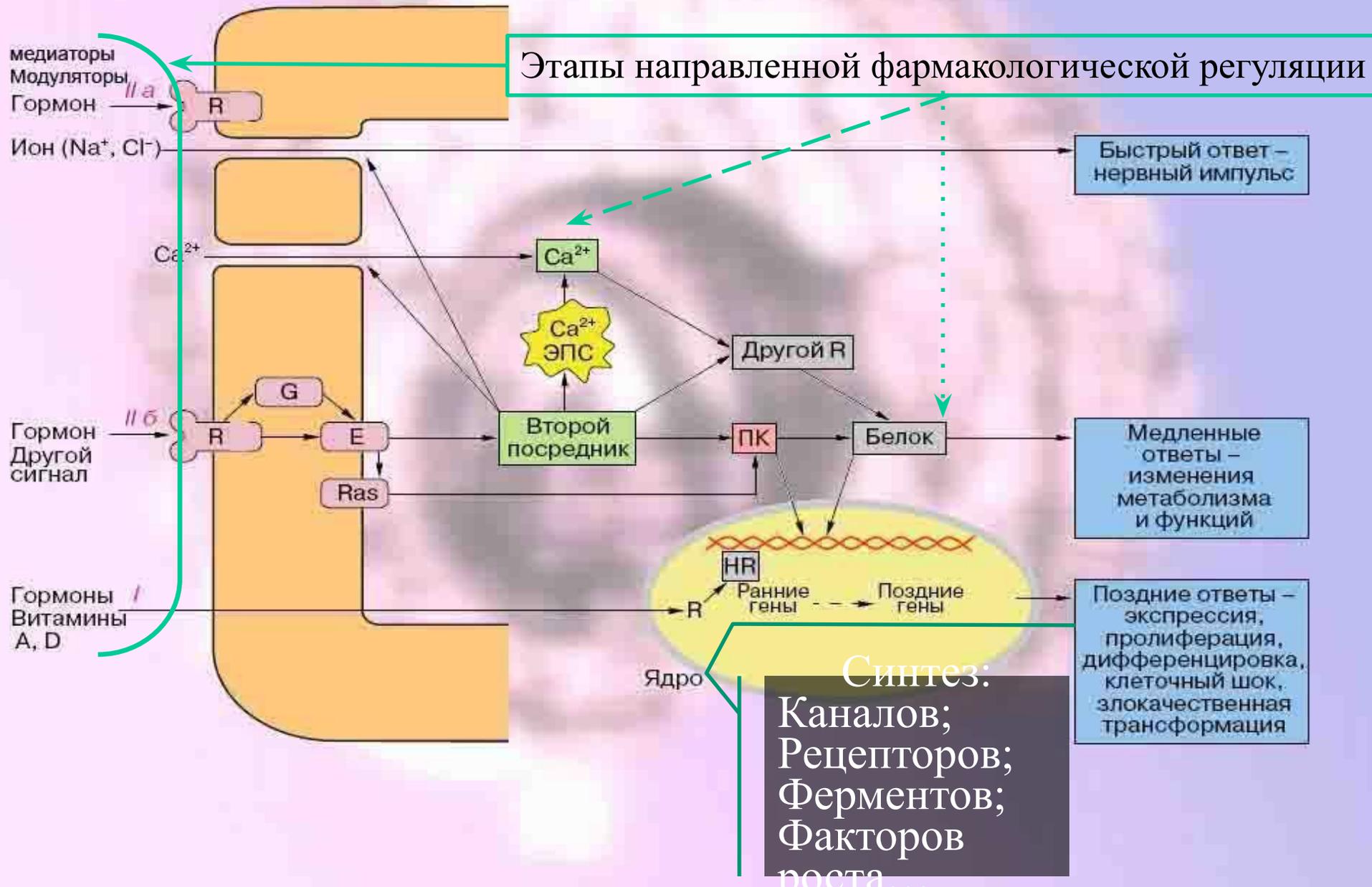
Как взаимодействуют нейроны?



Синапс строение и функция



Рецепторы и внутриклеточные посредники



Ацетилхолин

Н(ионо-) и М(метаботропные)-холинорецепторы;

пресинаптические рецепторы локализируются в гетеросинаптических структурах;

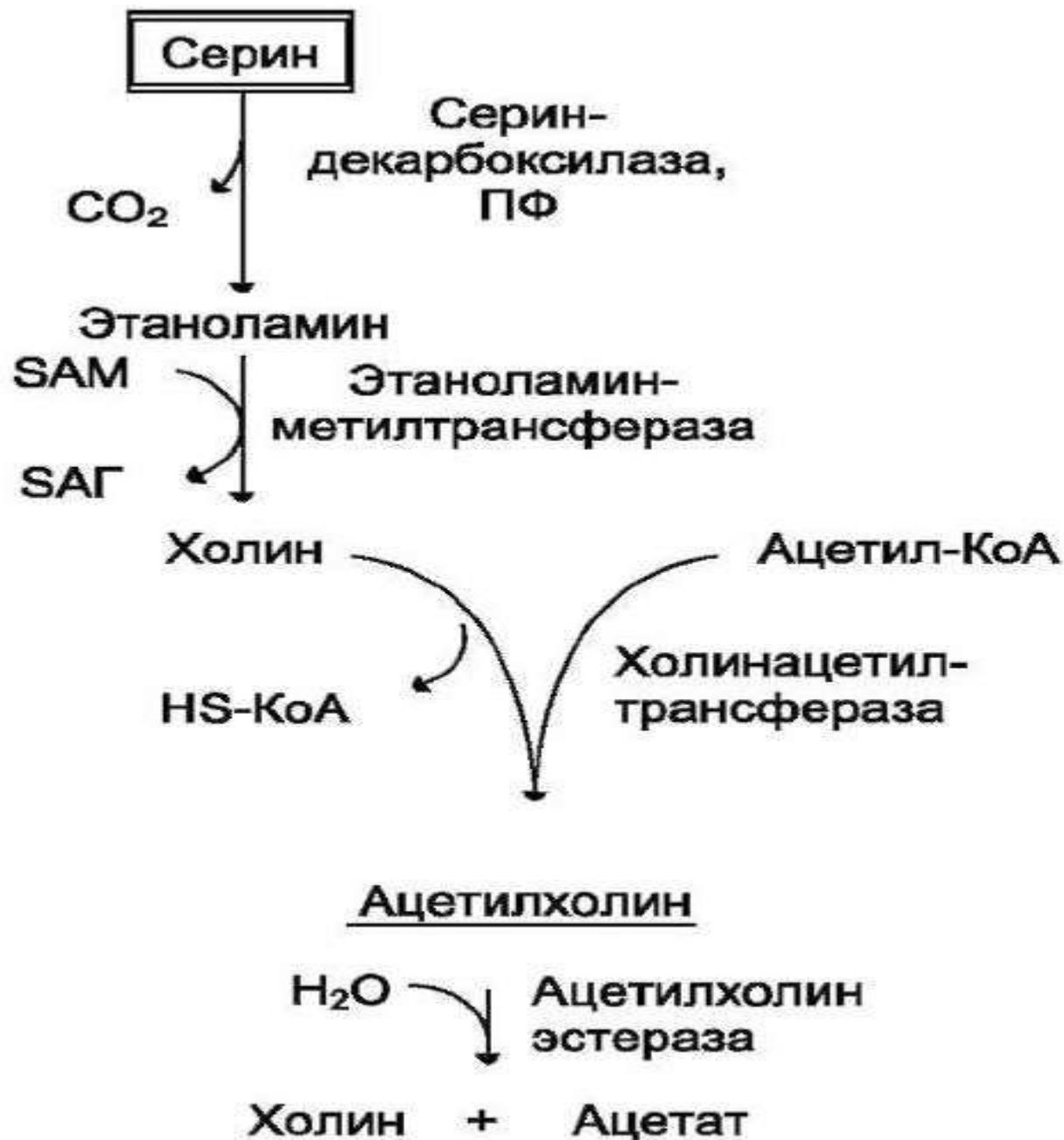
преимущественно возбуждающее действие;

в основном диффузное корковое распределение и стриопаллидарная система;

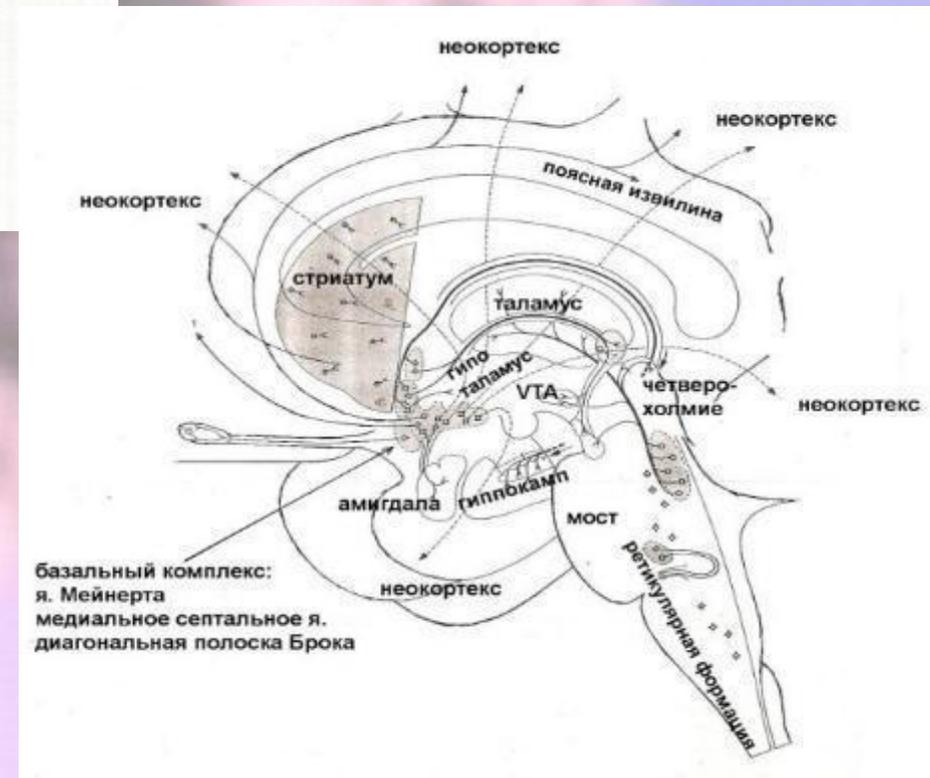
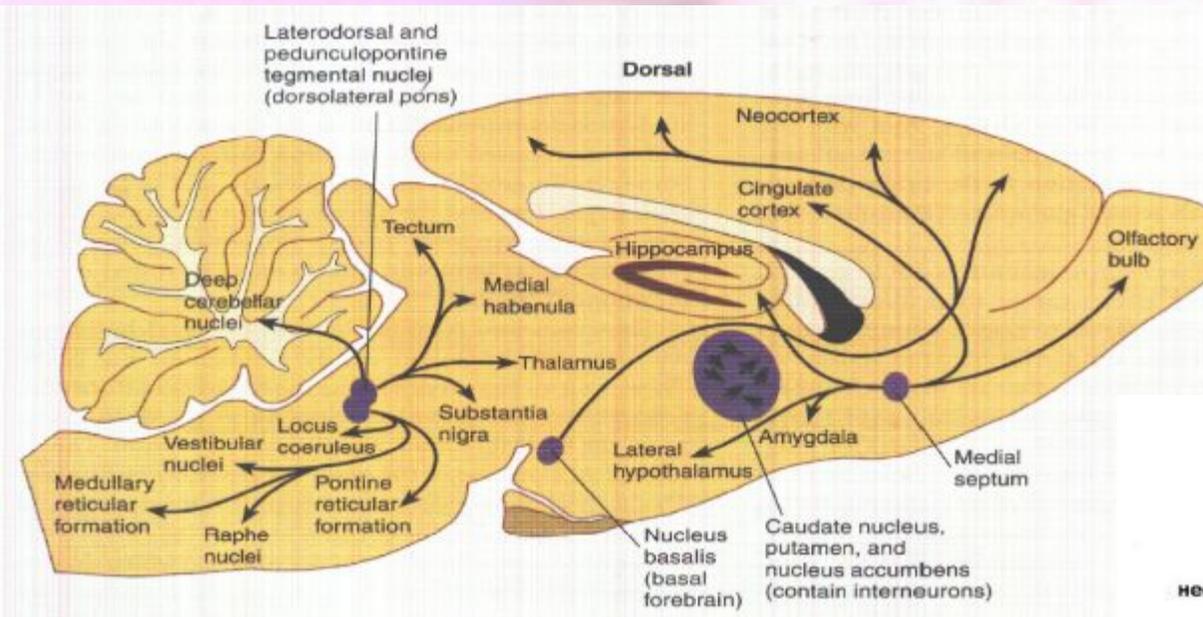
в гипофизе стимулирует секрецию АКТГ, эндорфинов, но подавляет ТТФ и пролактина;

участвует в развитии мнестических способностей

Образование и метаболизм ацетилхолина



Расположение основных групп холинергических нейронов и распределение их проекций в мозге крысы и человека



дофамин

Мотивационное поведение, половая активность, подкрепляющие свойства, моторные реакции

пре- и постсинаптические метаболотропные рецепторы

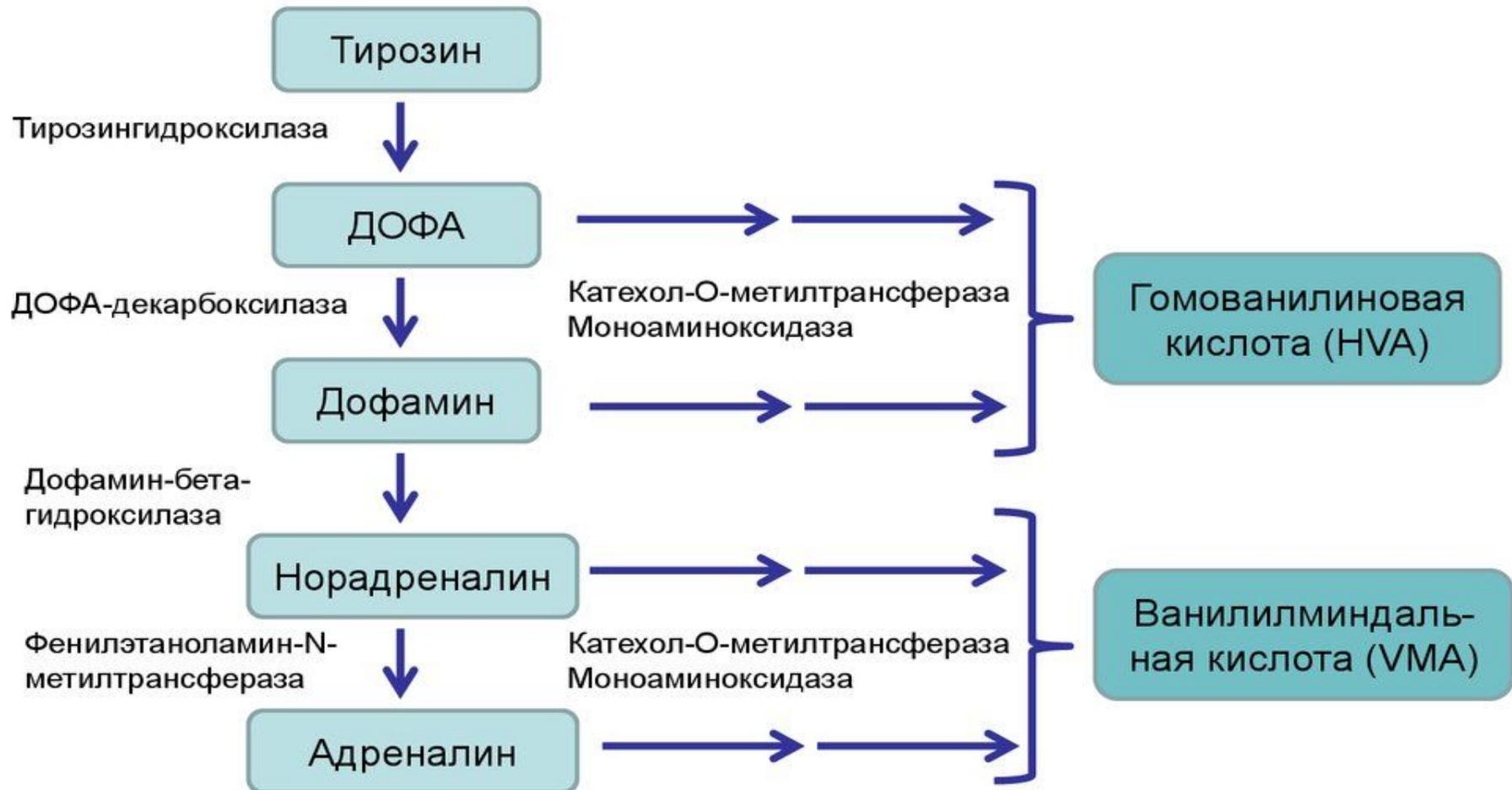
норадреналин

Неспецифическое активирующее действие, аффективные реакции, нейровегетативная регуляция, пре- и постсинаптические ионо - и метаболотропные рецепторы

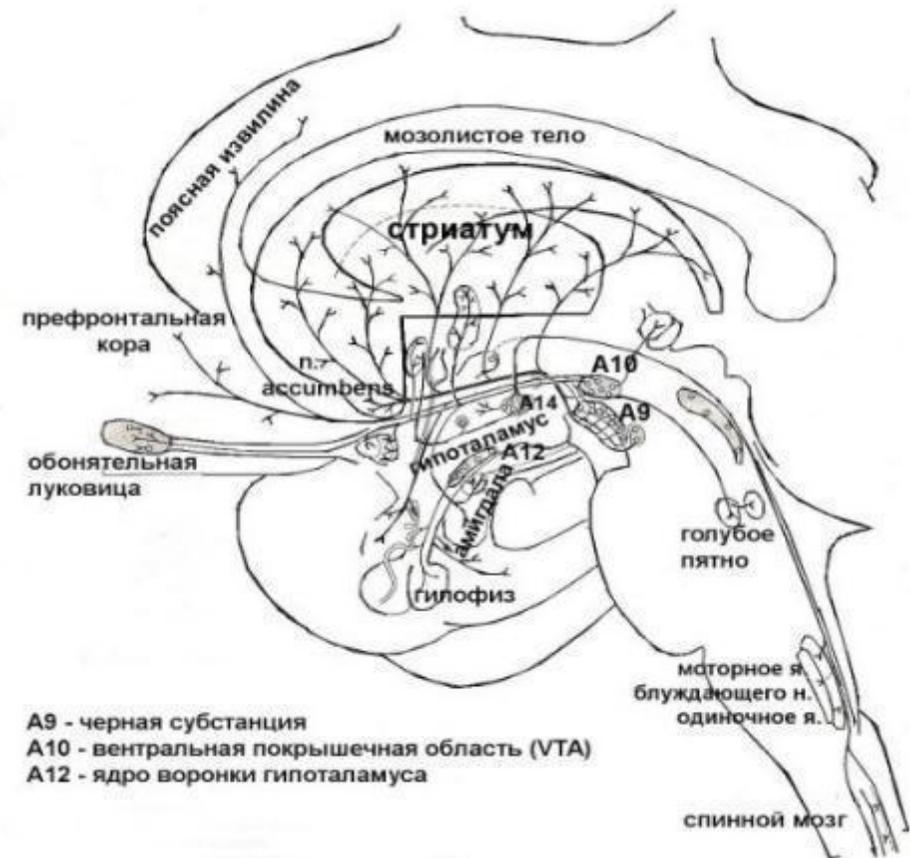
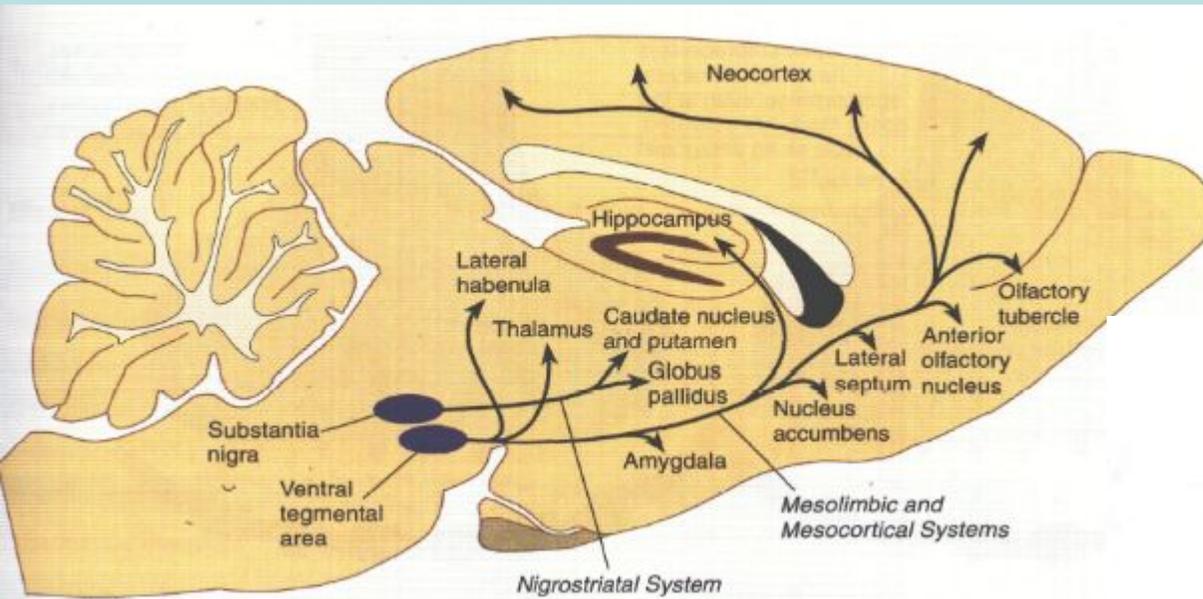
серотонин

Аффективные реакции, половая активность, циркадиадные ритмы, пищевое поведение, медиатор воспаления, пре- и постсинаптические метаболотропные рецепторы

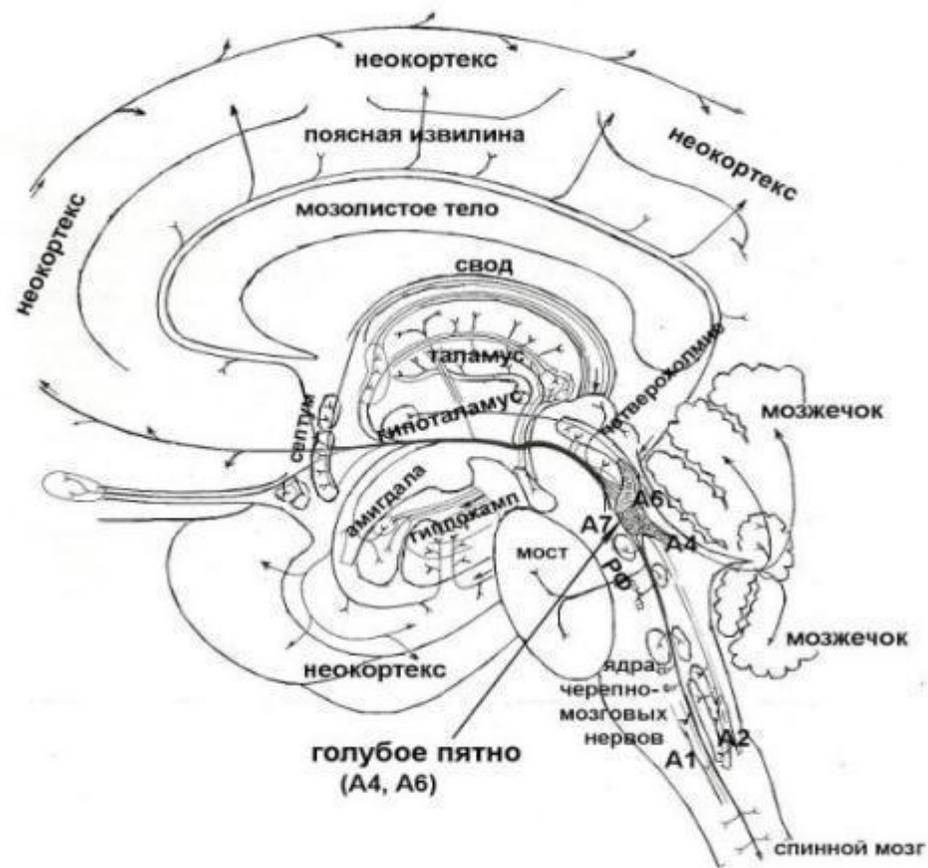
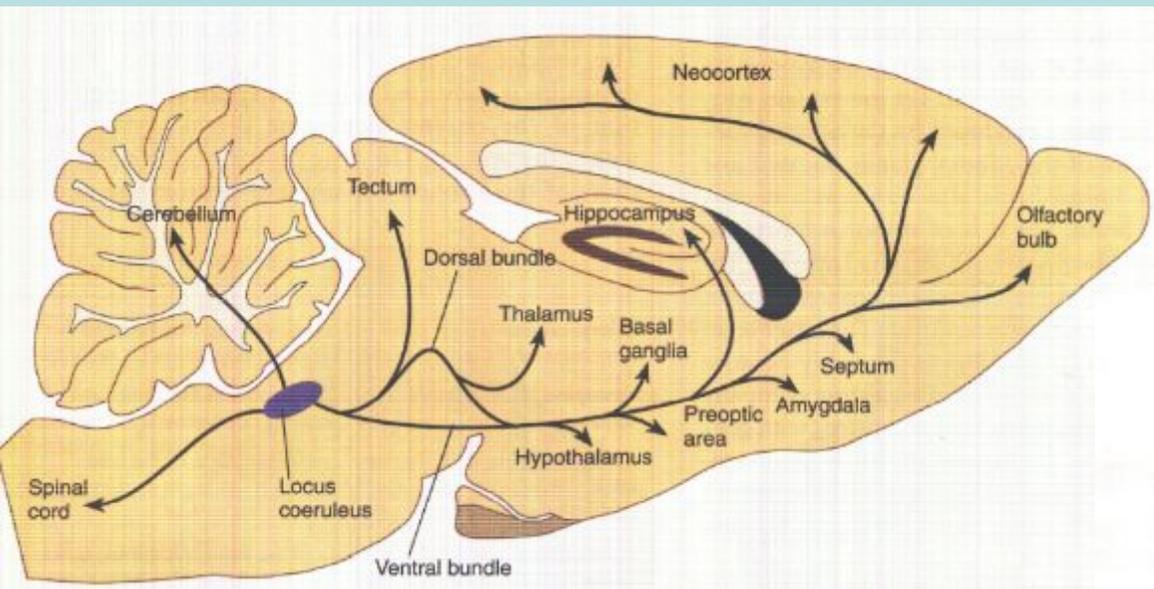
Метаболизм катехоламинов



расположение основных групп дофаминергических нейронов и распределение их проекций в мозге крысы и человека

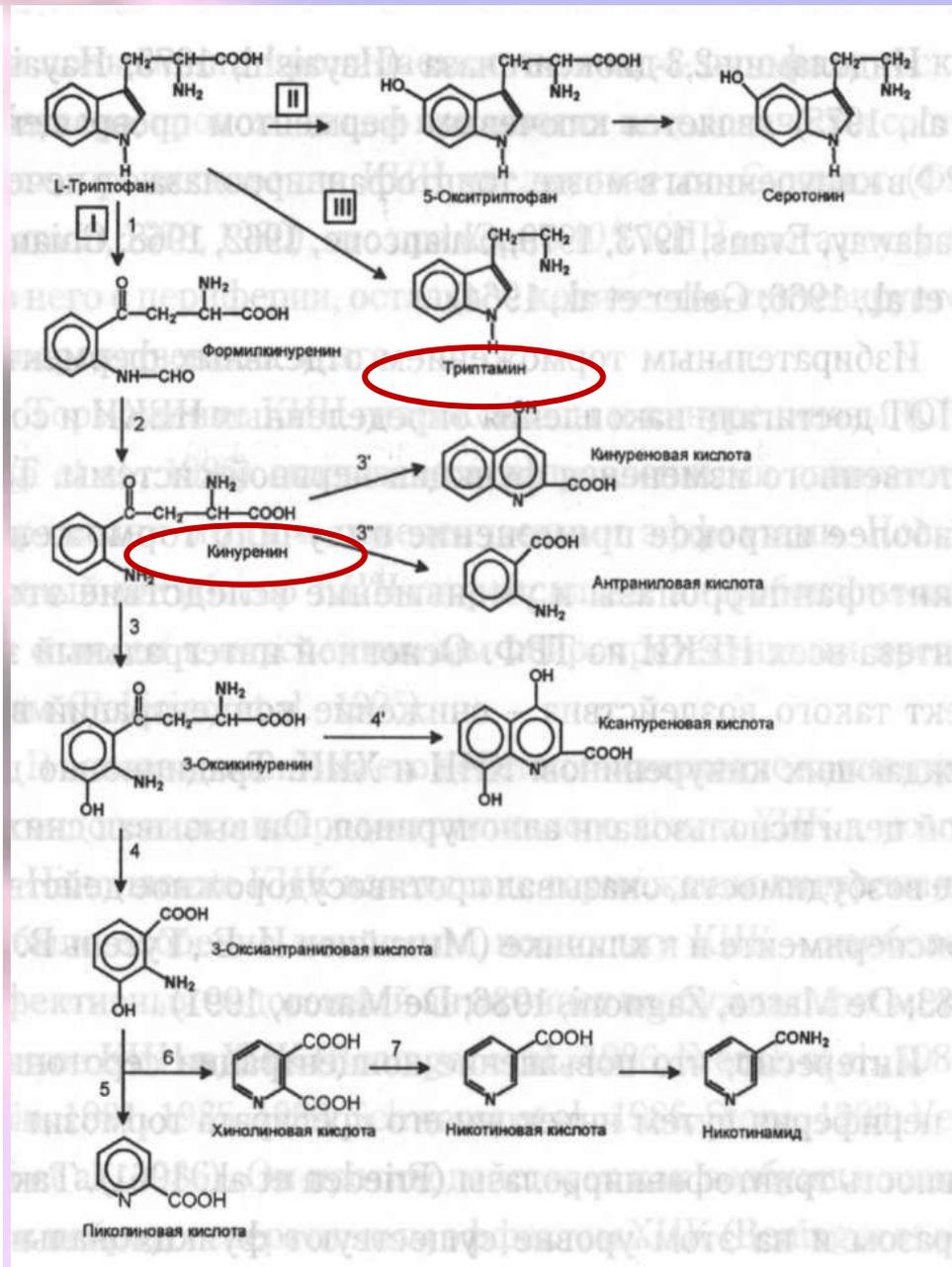
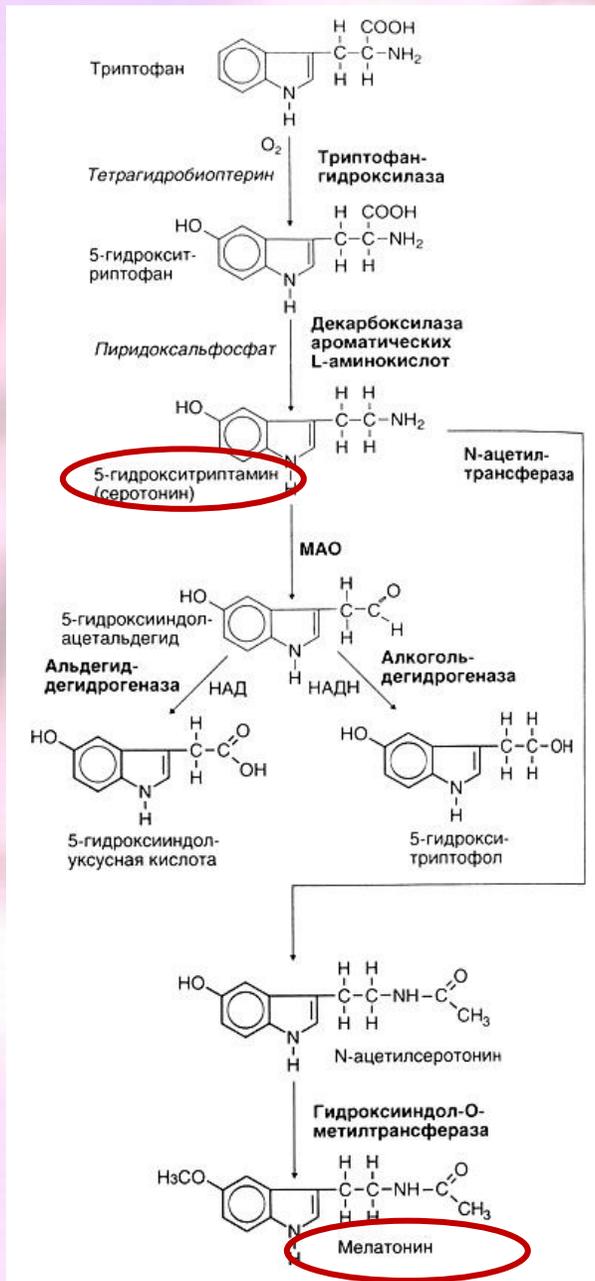


расположение основных групп норадренергических нейронов и распределение их проекций в мозге крысы и человека

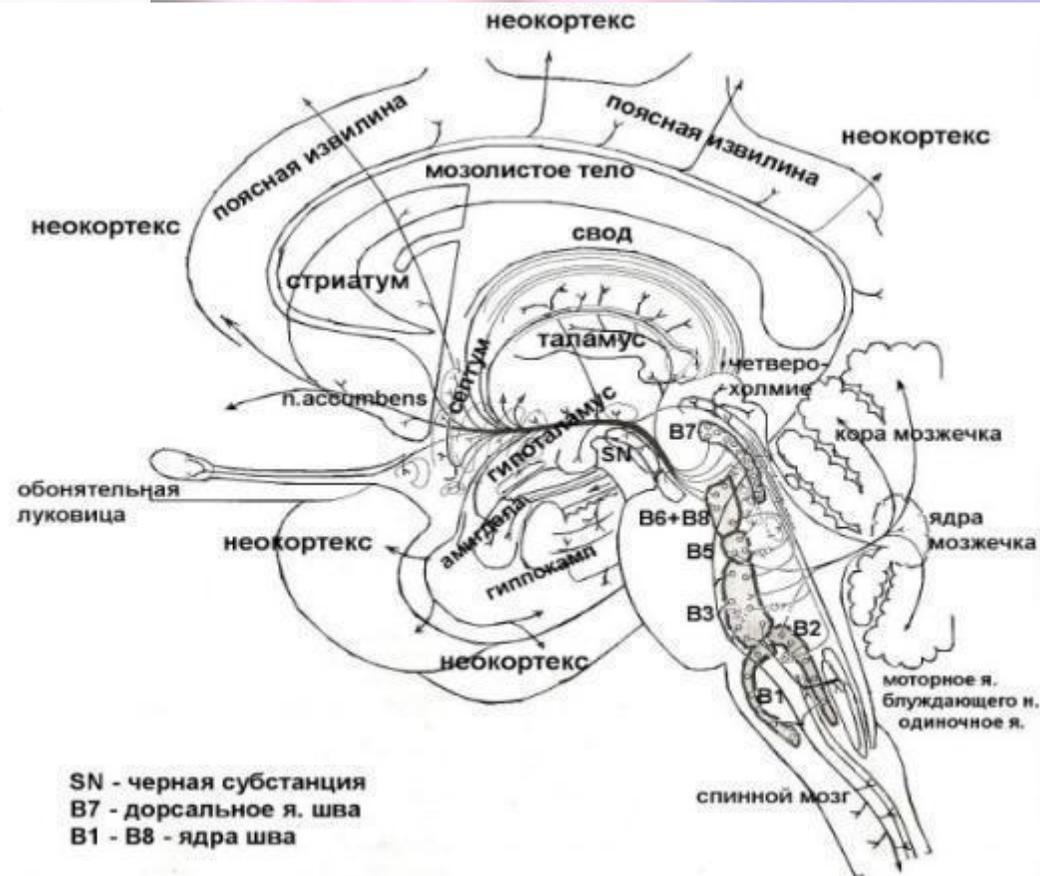
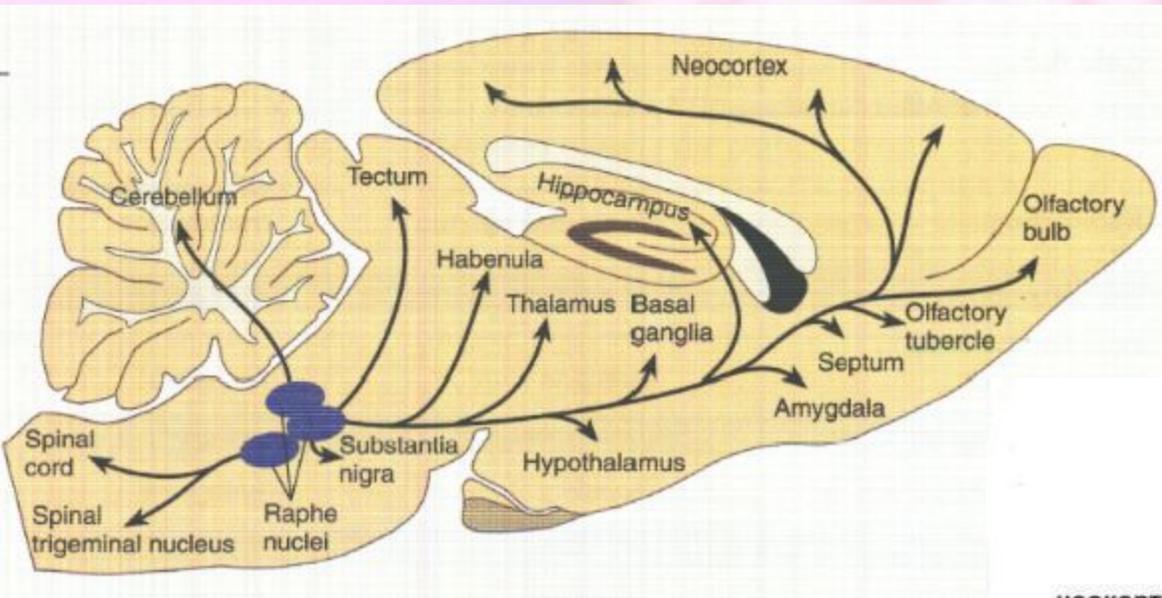


Обмен триптофана – серотонин и

др..

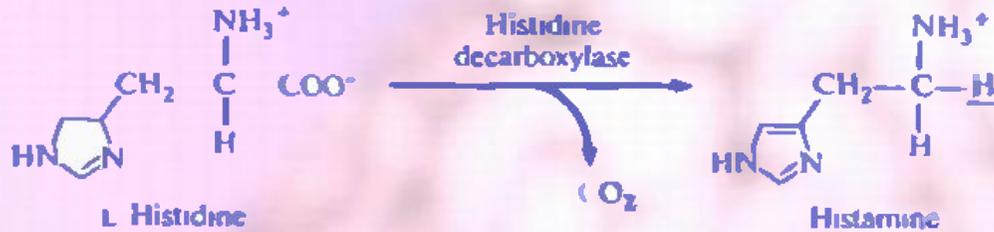


расположение основных групп серотонинергических нейронов и распределения их проекций в мозге крысы и человека

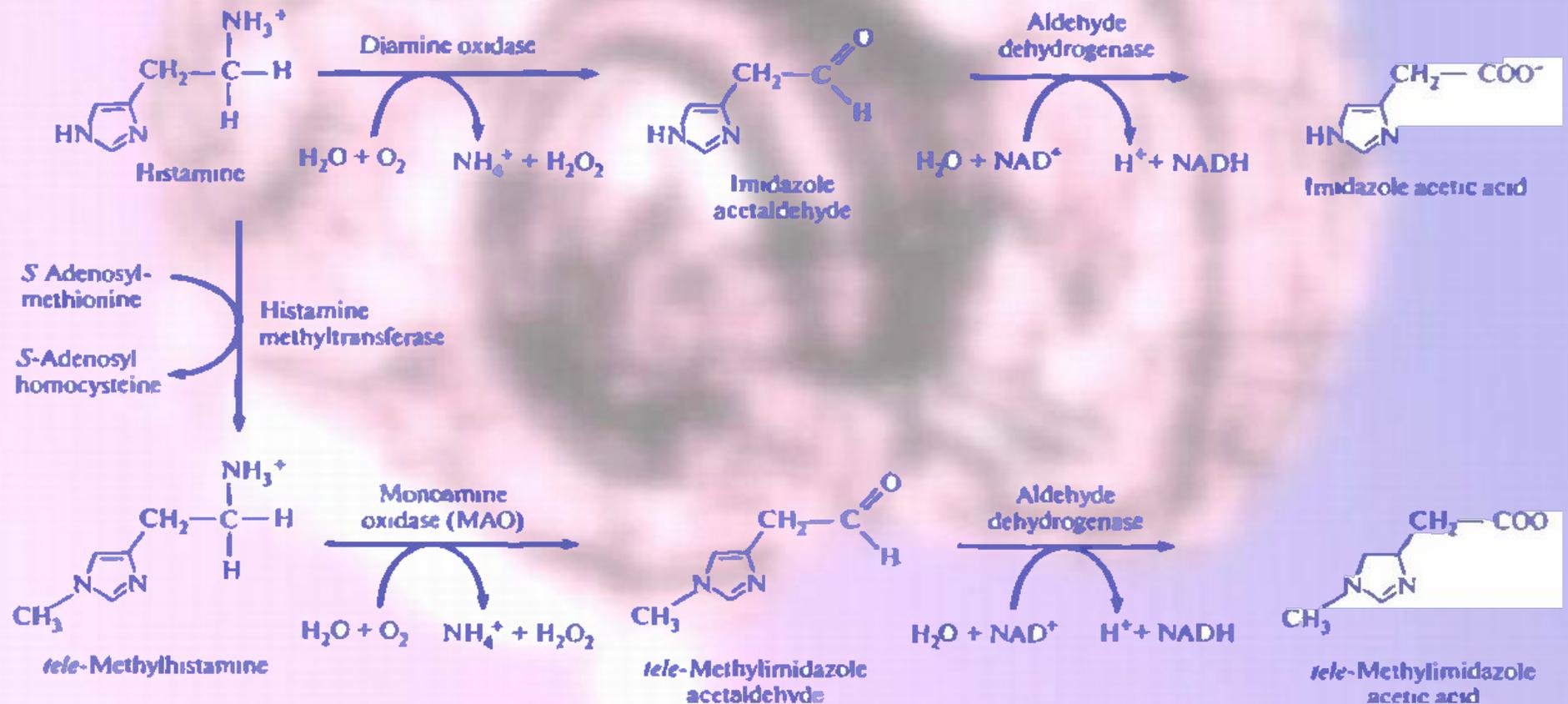


HISTAMINE

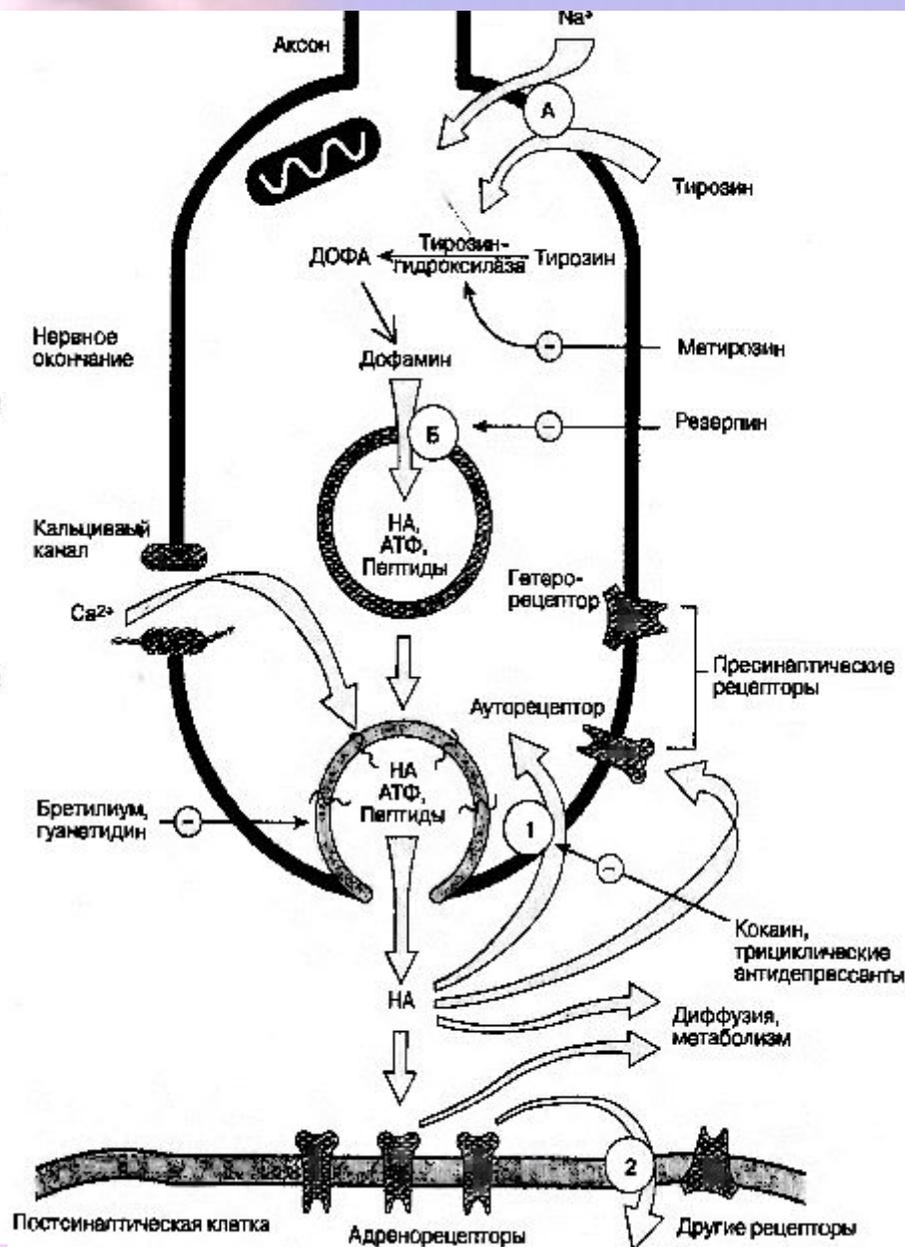
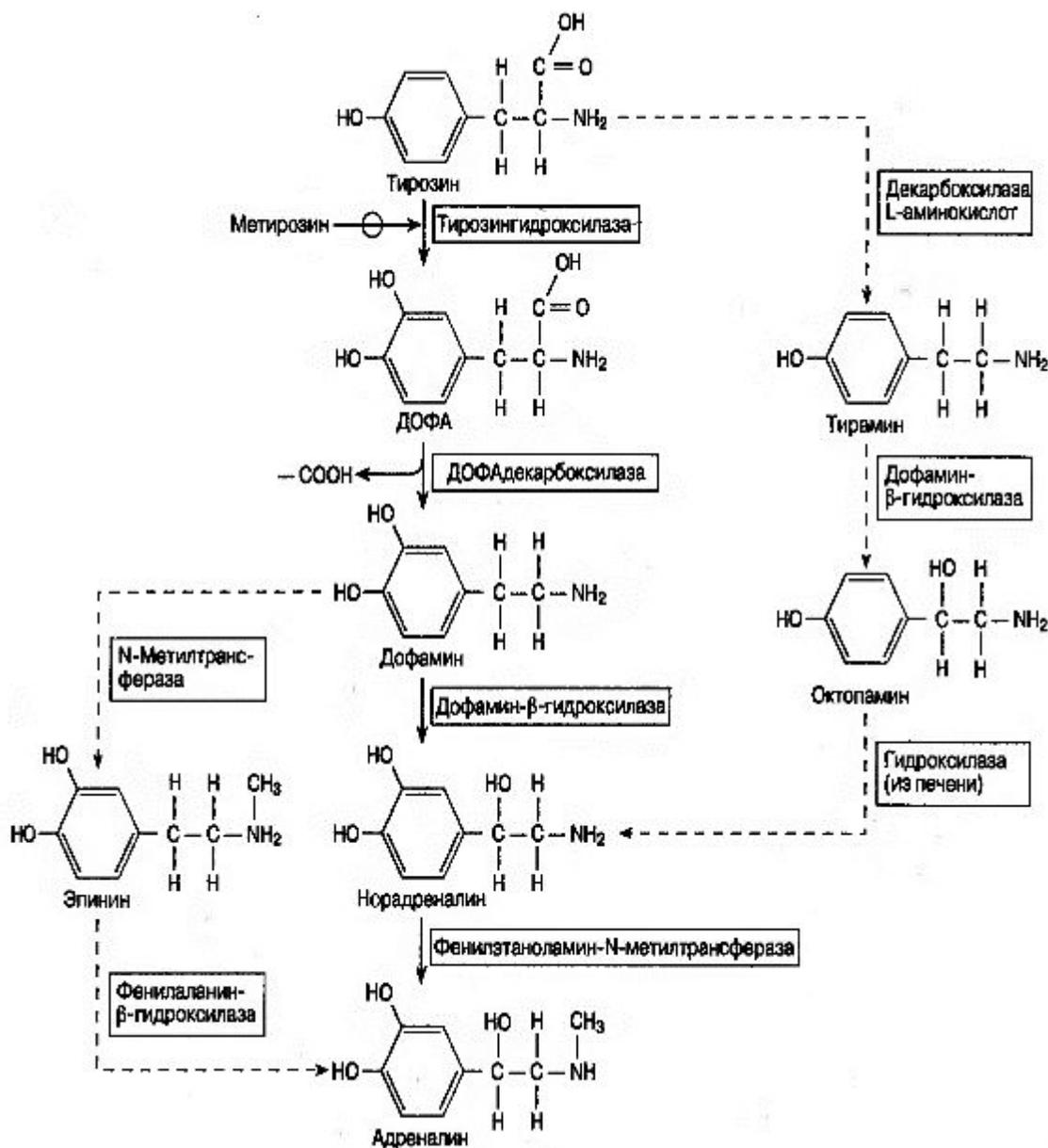
Synthesis



Degradation



Катехоламинергические синапсы



ГАМК

Универсальный медиатор торможения;

Диффузное распределение в ЦНС;

Пре- и постсинаптические рецепторы ионо- (ГАМК-А) и метаботропные (ГАМК-Б);

Глицин

Медиатор торможения;

Положительный модулятор НМДА-вызыванной активности;

Перимущественно в спинном мозге

Глутамат/Аспартат

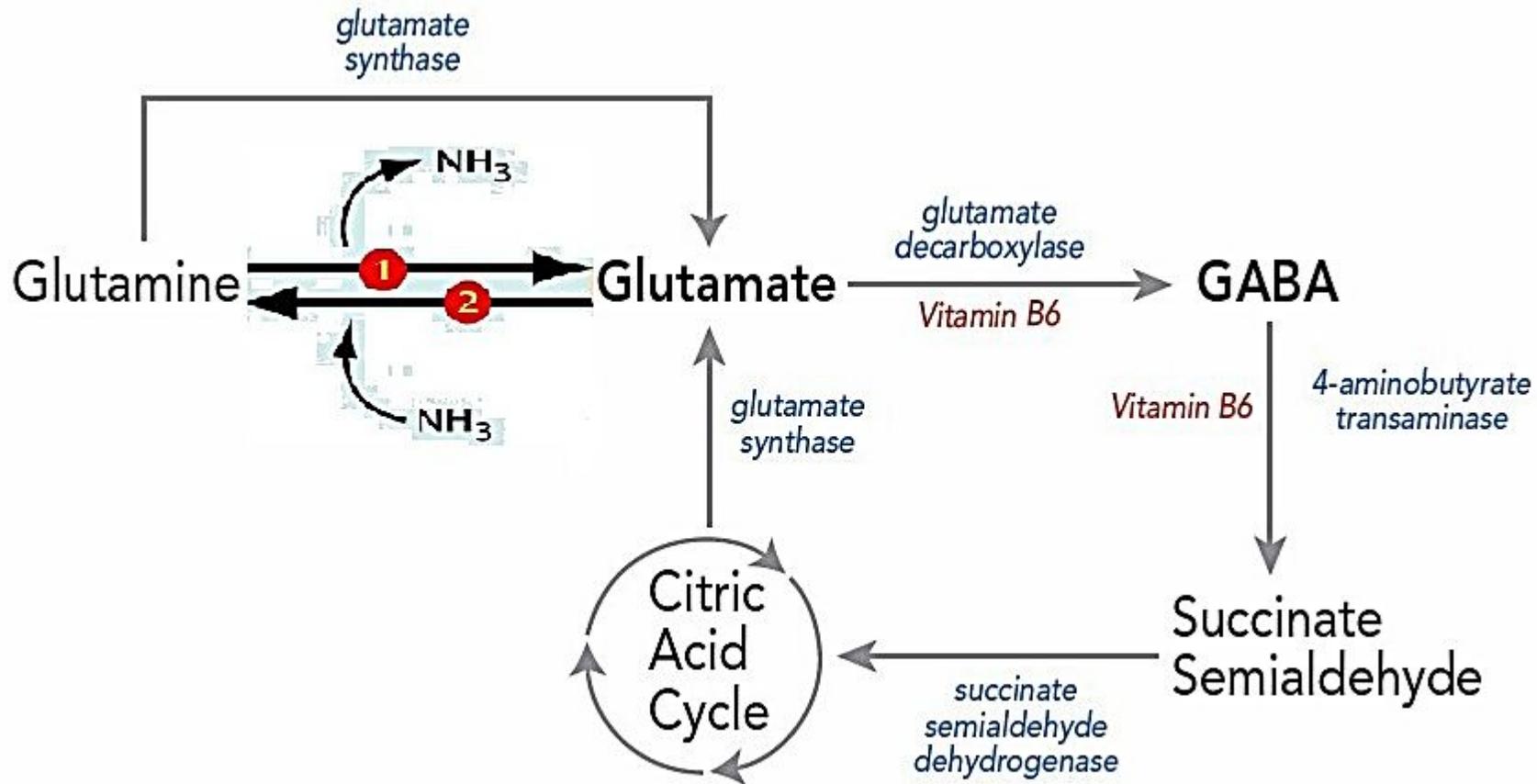
Универсальный возбуждающий медиатор;

Главный фактор развития нейродегенеративных процессов;

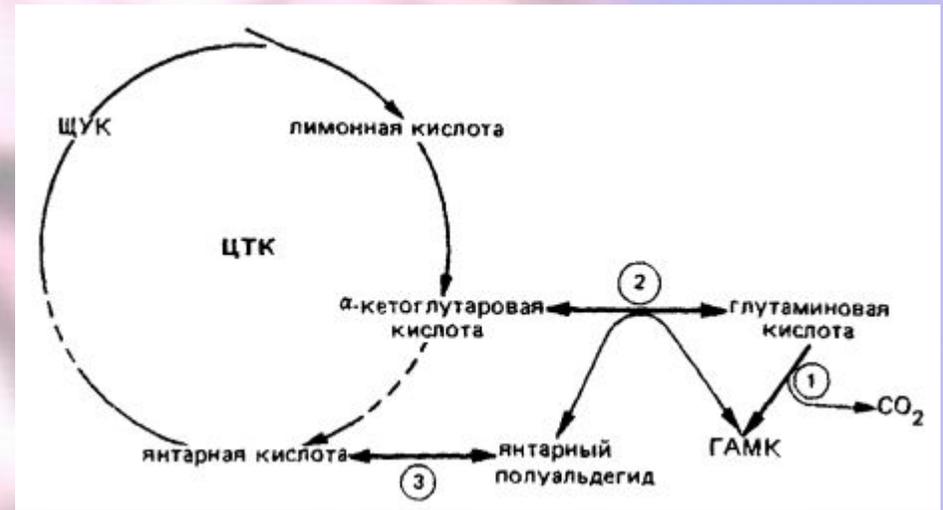
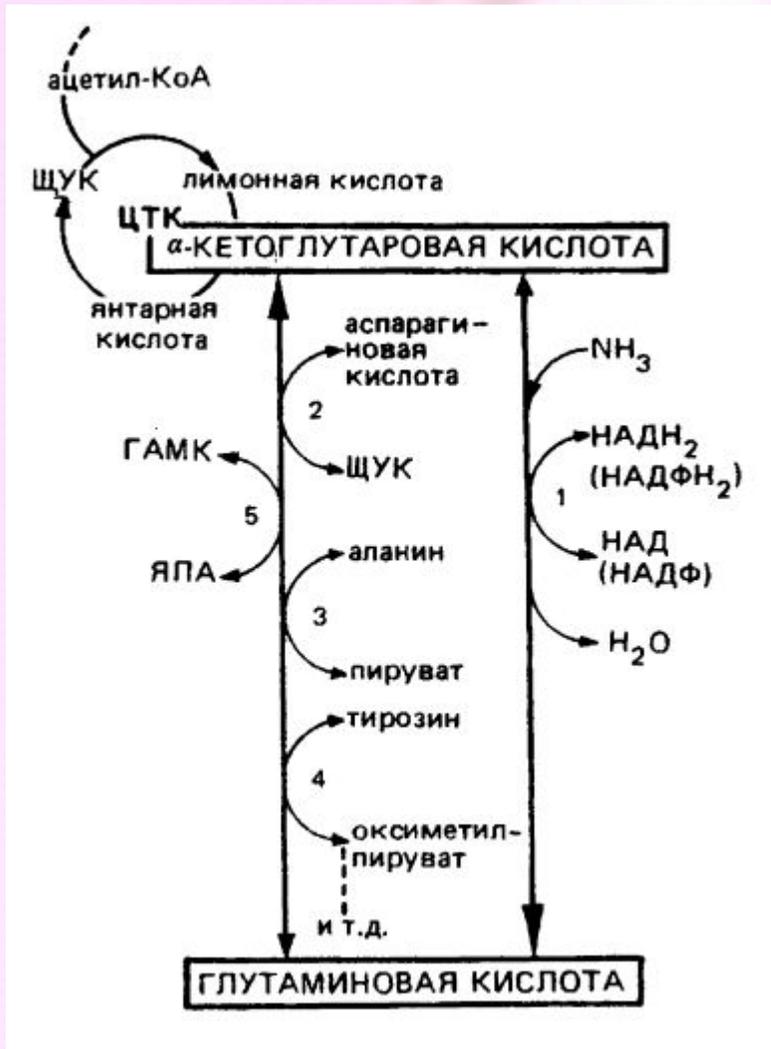
Диффузное распределение в ЦНС;

Пре- и постсинаптические рецепторы ионо- (КАИ) и метаботропные (КВИ, АМПА), смешанные (НМДА);

Возбуждающие и тормозящие аминокислоты



Сопряженные реакции обмена АХ и ВАК



Диффузная передача сигнала

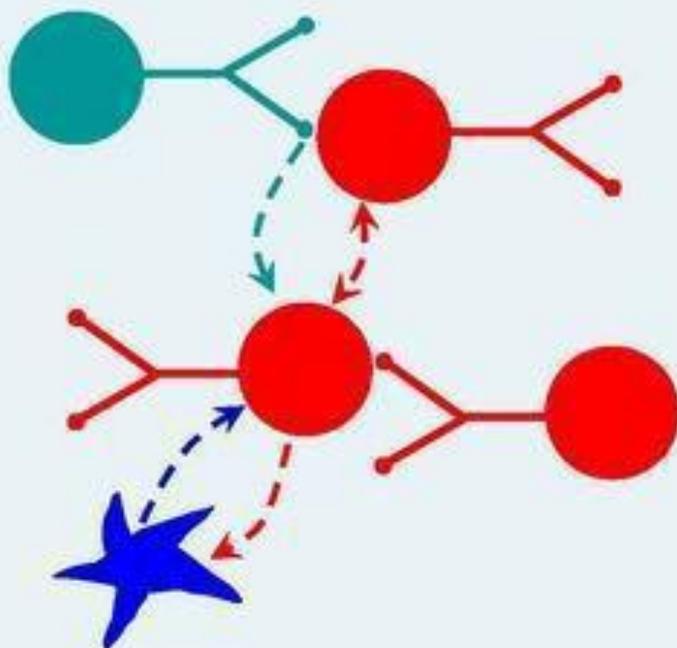
1986 год Луиджи Агнати и Кжел Фуксе дают определение объемной передачи (диффузия нейротрансмиттеров через объем нервной ткани)

1994 год Дмитрий Кульман описывает «спиловер» глутамата. Часть нейротрансмиттера, несмотря на обратный захват, покидает синаптическую щель и может активировать рецепторы на соседних синапсах

1994 год Владимир Парпура с соавторами экспериментально продемонстрировали, что глутамат высвобождаемый астроцитами активирует нейроны

1996 год Мария Усович, Стивен Брикли, Марк Фаррант, демонстрируют тоническую (постоянную) активацию внесинаптических ГАМКА рецепторов за счет внеклеточной ГАМК

Диффузная внесинаптическая передача сигнала

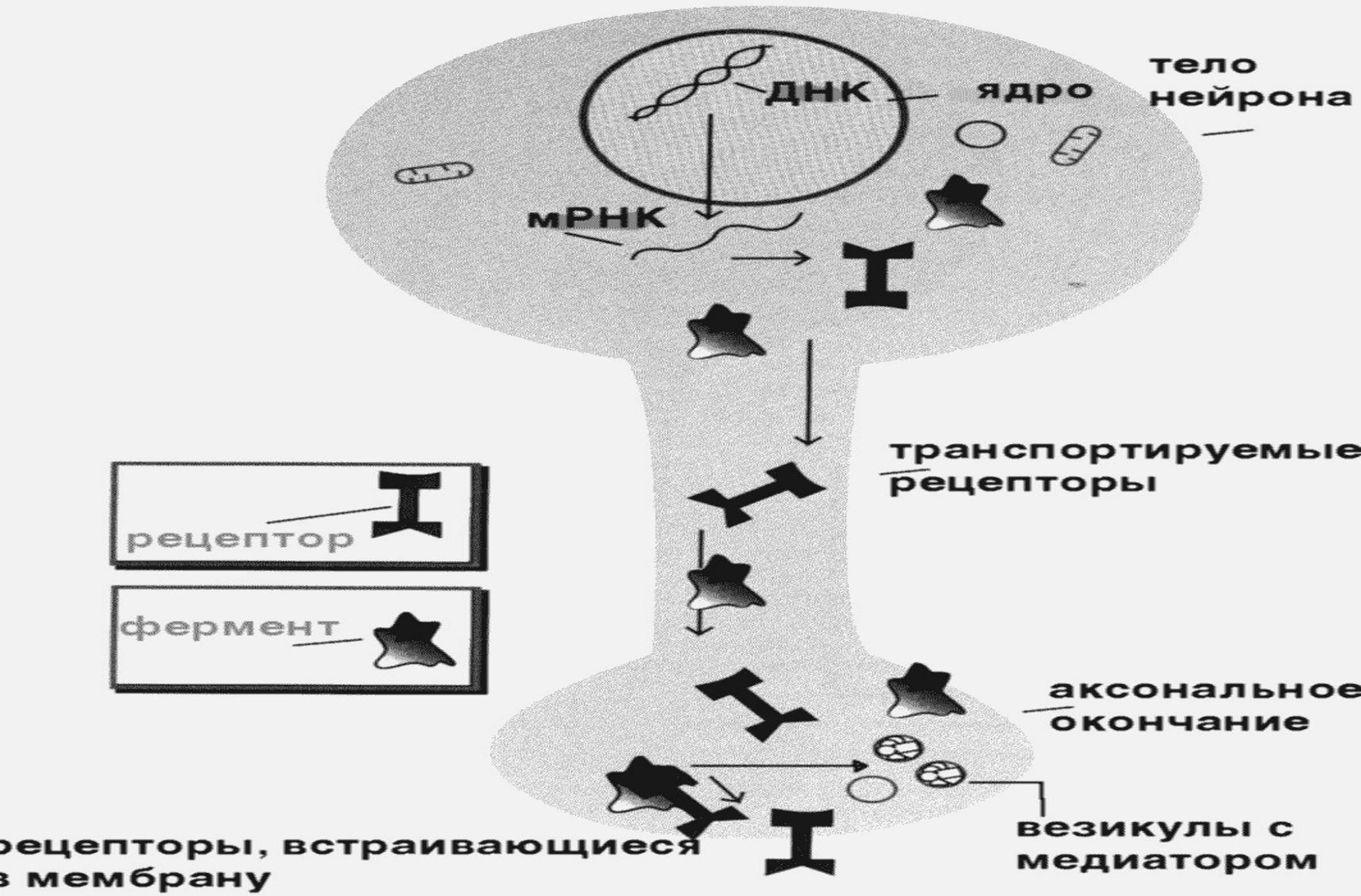


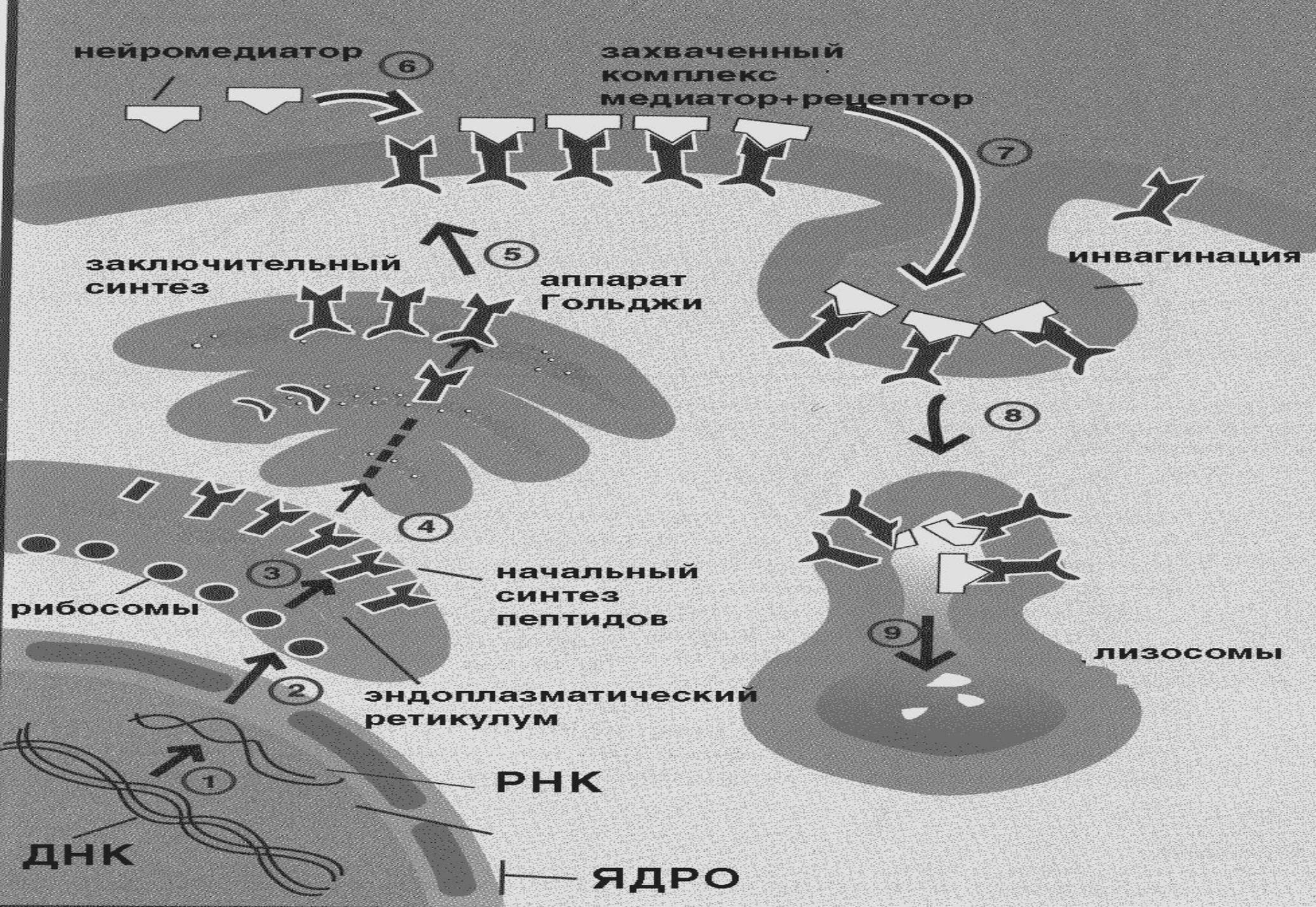
Источники диффузного передатчика

- Спilloвер нейротрансмиттера (Дмитрий Кульман 1994)
- Обратная работа транспортеров
- Везикулярное высвобождение нейротрансмиттера глией

Мишени диффузного сигнала

- Внесинаптические рецепторы на нейронах и глии





нейромедиатор

захваченный комплекс медиатор+рецептор

заключительный синтез

аппарат Гольджи

инвагинация

рибосомы

начальный синтез пептидов

ЛИЗОСОМЫ

эндоплазматический ретикулум

РНК

ДНК

ЯДРО

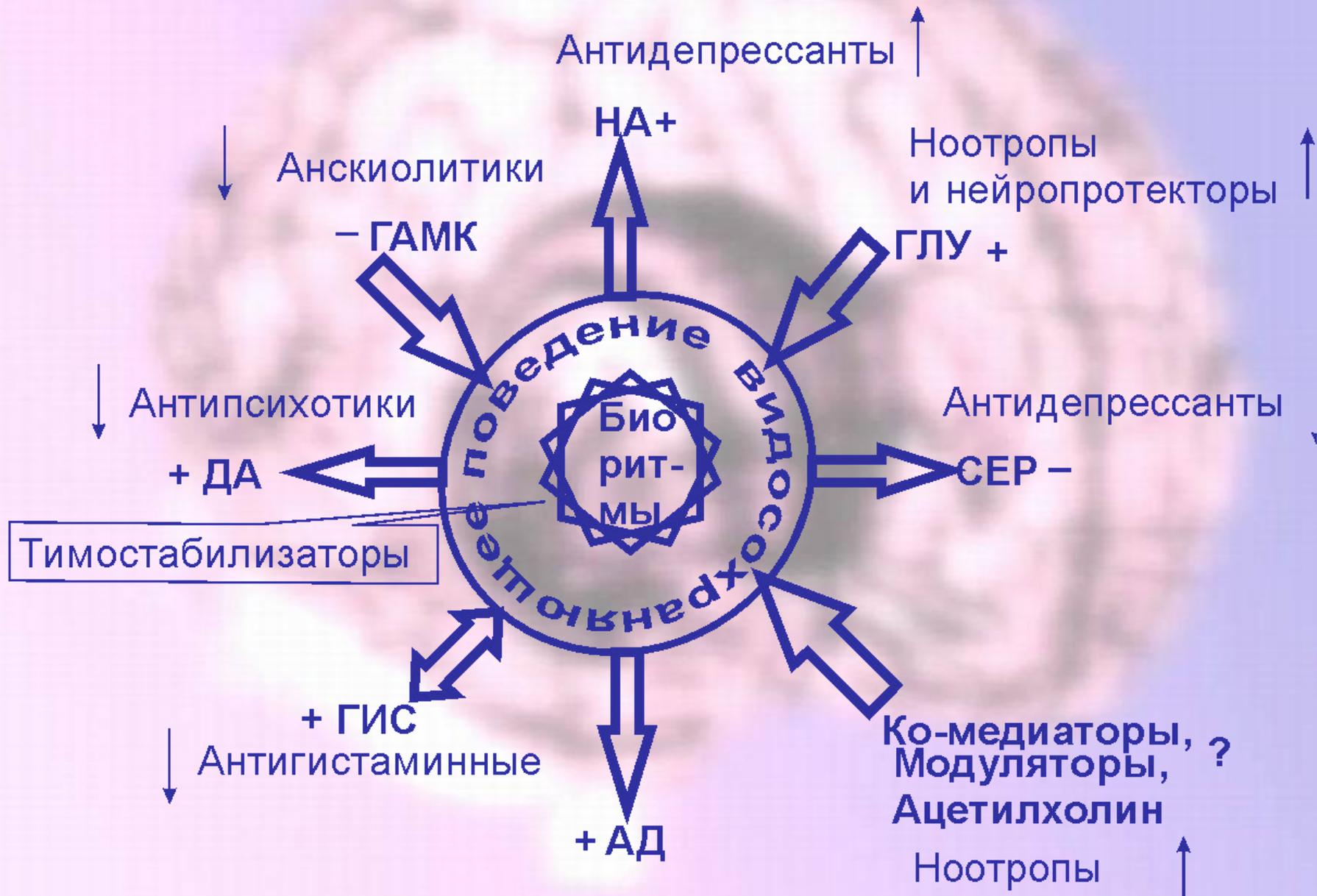
Нейрохимические реакции обеспечения системной реакции



Медиаторы и их роль в деятельности ЦНС

Медиатор	Локализация	Функции	Патологии, обусловленные нарушением обмена медиатора
Амины			
Ацетилхолин	Нервно-мышечные синапсы, вегетативные ганглии, надпочечники, каротидные клубочки, кора больших полушарий, базальные ганглии, сетчатка	Моторика, вегетативные функции, функции ноцицептивной системы, пробуждение, обучение, память	Миастения, вегетативные нарушения, болезнь Альцгеймера, старческая деменция
Дофамин	Симпатические ганглии, кора больших полушарий, базальные ганглии, лимбическая система, гипоталамус, средний мозг, сетчатка	Контроль двигательных функций и эмоций	Болезнь Паркинсона, пизофрения
Норадреналин	Периферические симпатические окончания, ствол мозга, проекции в кору больших полушарий, гипоталамус, мозжечок и спинной мозг	Регуляция бодрствования и сна, эмоций	Депрессия, мания, галлюцинации, нарушения сна
Серотонин	Ядра шва ствола мозга, проекции в кору больших полушарий, мозжечок, спинной мозг, сетчатка	Контроль эмоций, сна, терморегуляция, нейроэндокринная регуляция	Депрессия, галлюцинации, нарушения сна
Гистамин	Гипоталамус с проекцией в кору больших полушарий, базальные ганглии, таламус, мозжечок, спинной мозг	Регуляция сна, восприятия боли, полового поведения	Вегетативные нарушения
L-аминокислоты			
Глутаминовая кислота	Кора больших полушарий, базальные ганглии, таламус, гипоталамус, мозжечок, ствол мозга, спинной мозг, сетчатка	Возбуждение, двигательные и сенсорные функции (основной медиатор ЦНС)	Эпилепсия, моторные нарушения, расстройства памяти, нейродегенеративные заболевания
Аспарагиновая кислота	Первичная зрительная кора, спинной мозг	Двигательные и сенсорные функции	Не установлены
Глицин	Спинной мозг, продолговатый мозг, сетчатка	Торможение, регуляция двигательных функций и эмоций	Судорожный синдром
ГАМК	Кора больших полушарий, мозжечок, ствол мозга, спинной мозг, сетчатка	Торможение, регуляция двигательных функций, эмоций, условные рефлексы	Хorea, судорожный синдром, депрессия, паркинсонизм
Пурины			
АТФ	Узелка головного мозга, спинной мозг, афферентные нейроны, симпатические нейроны	Функции ноцицептивной системы, контроль над деятельностью внутренних органов	Нарушения болевой чувствительности, сосудистые расстройства
Аденозин	Является продуктом гидролиза АТФ в пуриnergических синапсах	Ограничение возбуждения головного мозга	Судорожные состояния

Препараты и видосохраняющее поведение



Медиаторные функции и интегративная

Синдром/медиактор	Серотонин	Норадреналин	Дофамин	Гистамин	Ацетилхолин	ГАМК	ВАК
Психическая заторможенность	↓↑	↓↓	↓↓↓	↓↑	↑	↑↑	↓↓
Моторная заторможенность	↓↑	↓↓↓	↓↓	↑	↓↑	↑↑	↓↓
Идеаторная деятельность	↓↑	↓	↓↓	↑↓	↑	↓	↑
Пищевое поведение	↓↓	↓↑	↑↑	↓	↓↑	↓↑	↓
Половые способности	↓↓↓	↑↑	↑↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑
Тревога	↓↑	↑↑	↑	↓↑	↑	↓↓↓	↑↑
Настроение	↑↑↑	↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑
Анергия	↓↑	↓↓	↓↓	↓↑	↓↑	↑	↓↑
Боль	↓↓	↑	↓↑	↑	↓↑	↓	↑
Сон	↓↑	↓	↓	↑	↓	↑↑↑	↓↑

↓ - снижение активности; ↑ - усиление активности; ↓↑ -

Положительная обратная регуляция рецепторной активности при назначении ксенобиотиков



Гетеро- и гоморецепторная модуляция

- Гоморецепторы – модулирующие рецепторы к тому же типу нейротрансмиттера, который высвобождается в этом синапсе;
- Ауторецепторы – гоморецепторы, которые активируются нейротрансмиттером высвобождающимся данным синапсом;
- Гетерорецепторы – модулирующие рецепторы к другому типу нейротрансмиттера, чем тот что высвобождается в этом синапсе

Нейрофизиологические предпосылки

Тонический тормозный контроль активности нейронов в сочетании с деятельностью физиологических пейсмеккеров лежит в основе физиологической координации и организации межцентральных взаимодействий нейрональных сетей, вовлеченных в физиологическую деятельность ЦНС.

Изменение активности функциональных физиологических пейсмеккеров определяющих тонус активности специфической нейрохимической системы, может вызвать дизрегуляцию выполнения физиологических функций, нарушая характер детерминированных взаимодействий между множеством нейрональных сетей

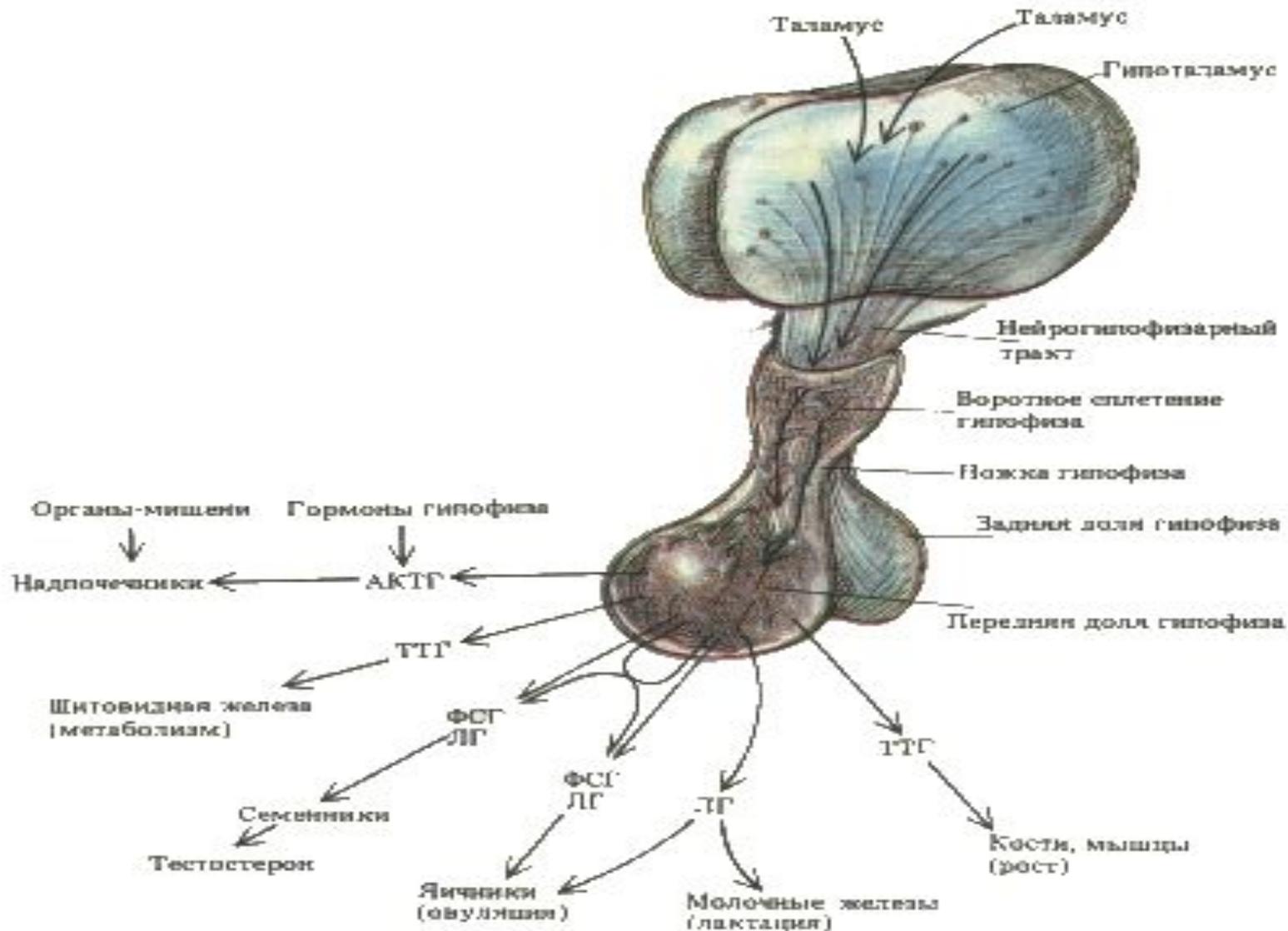
Состояние высших функций мозга связано с изменением активности основных нейромедиаторных процессов и характером их взаимодействием между собой. Вся поступающая в мозг информация по сенсорным жестко детерминированным путям (сенсорные входы – незначительная часть нейронов в сравнении с их общей популяцией), претерпевает ряд переключений в местах релейных станций, замыкаясь на уровне систем, формирующих интегративный ответ (мотонейроны также составляют мизерную часть от всей нейрональной популяции). Частным случаем для человека, вероятно является идеаторная продукция, которая не может быть «жестко детерминированной» в отношении структур образования, восприятия и вовлечения «релейных станций».

Известны генетически детерминированные локальные сети нейронов, имеющие длинноаксонные связи и выполняющие модулирующие функции за счет включения базовых механизмов координации всей мозговой деятельности. Согласно концепции нейрофизиологических механизмов организации мозговой активности Н.П.Бехтеревой, эти системы можно характеризовать, с одной стороны, как «жесткие звенья» (моноамины), определяющие качество тонического воздействия на чувствительные нейроны и обеспечивающие поддержание основных функций. Но, с другой стороны, и как «гибкие звенья», модулирующие активность тонких психических процессов на уровне образования, переключения и поддержания процессов возбуждения в модулях нейронов организованных для выполнения конкретной задачи. В процессе взаимодействия клеток между собой реализуется основная компараторная (сравнительная) функция нейронов, определяющая образование новых модулей (локальных нейрональных сетей) и/или распространение возбуждения в иные регионы мозга (базовые отделы переключения – релейные станции).

Вегетативная регуляция

Орган	Парасимпатическая система	Симпатическая система
Сердце	Брадикардия, сн. сокр.	Тахикардия, усил. сокр.
Артериальное давление	Снижение	Повышение
Сосуды		
Сердца	Сужение	Расширение
Мозга	Расширение	Сужение
Внутренних органов		Сужение
Кожи		Сужение
Половых органов	Расширение	Сужение
Ск. мускулатуры		Расширение
Бронхи	Сужение	Расширение
Железы бронхов	Усиление секр.	Снижение секр.
Мускулатура зрачка	Сокр. кольц. мышцы (сужен)	Сокр. рад.мышцы (расширен)
Гладкие мышцы		
Желудка и кишечника	Усилен. сокращения	Снижен. сокр.
Мочевого пузыря	Сокращение	Расслабление
Сфинктера мочевого пузыря	Расслабление	Сокращение
Мозговой слой надпочечника		Усиление секреции
Поджелудочная железа	Усиление секреции	
Слюнные железы	Усиление секреции	Усиление секреции
Потовые железы		Усиление секреции

Нейрогуморальные реакции



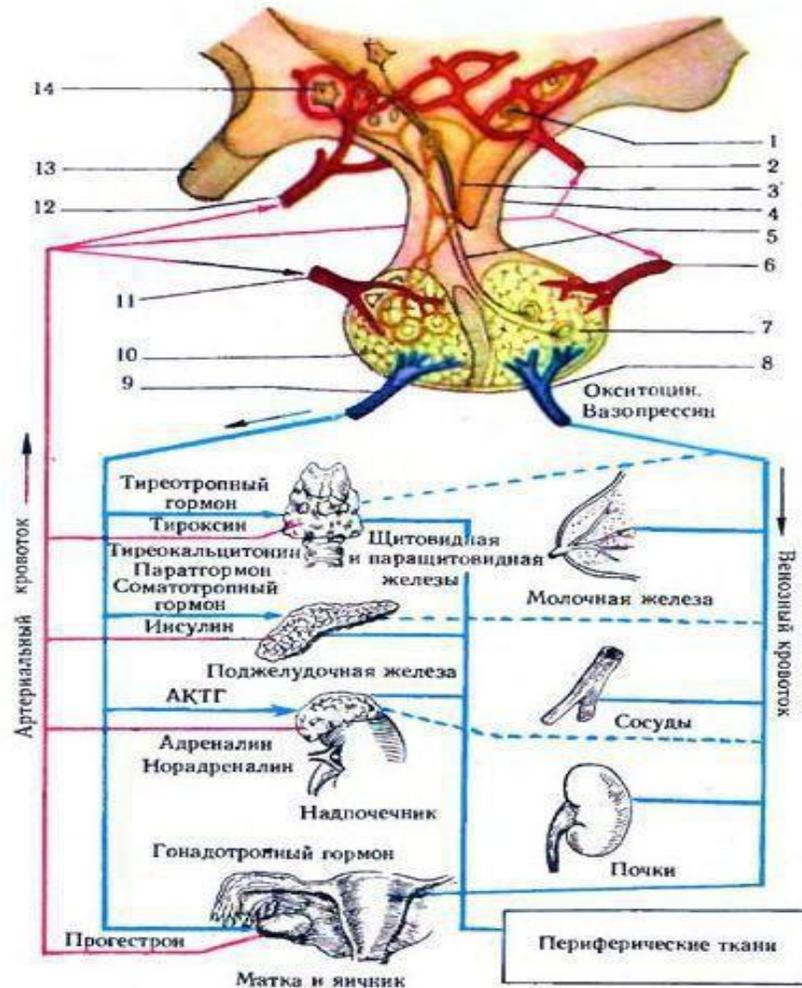
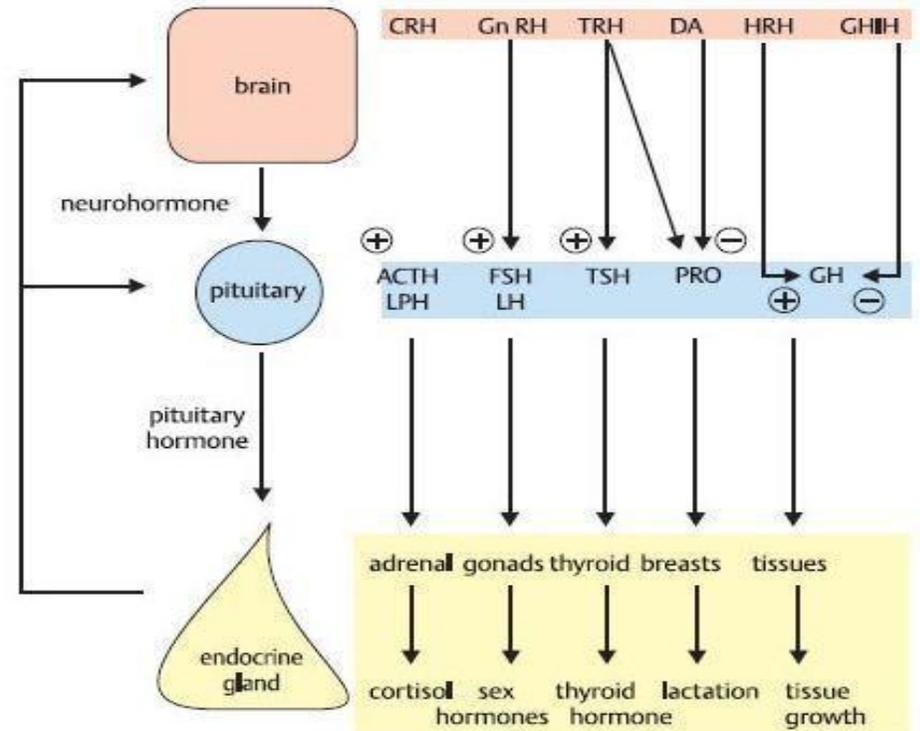
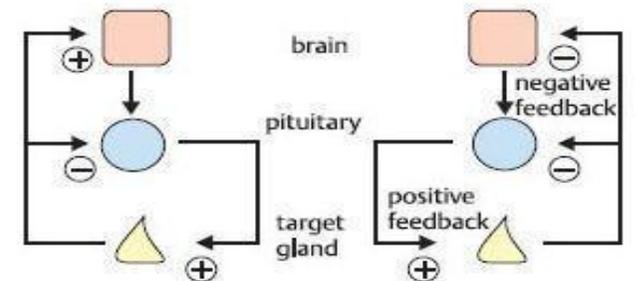


Таблица 227. Схема гипоталамо-гипофизарной воротной системы и ее связей с железами внутренней секреции:
 1 — нейрон паравентрикулярного ядра; 2 — задняя гипоталамическая артерия; 3 — гипоталамо-гипофизарный тракт; 4 — воронка; 5 — аксоны нейросекреторных клеток; 6 — артерия задней доли гипофиза; 7 — задняя доля гипофиза; 8 — вена задней доли гипофиза; 9 — вена передней доли гипофиза; 10 — передняя доля гипофиза; 11 — артерия передней доли гипофиза; 12 — передняя гипоталамическая артерия; 13 — зрительный тракт (tr. opticus); 14 — нейросекреторная клетка супрооптического ядра.

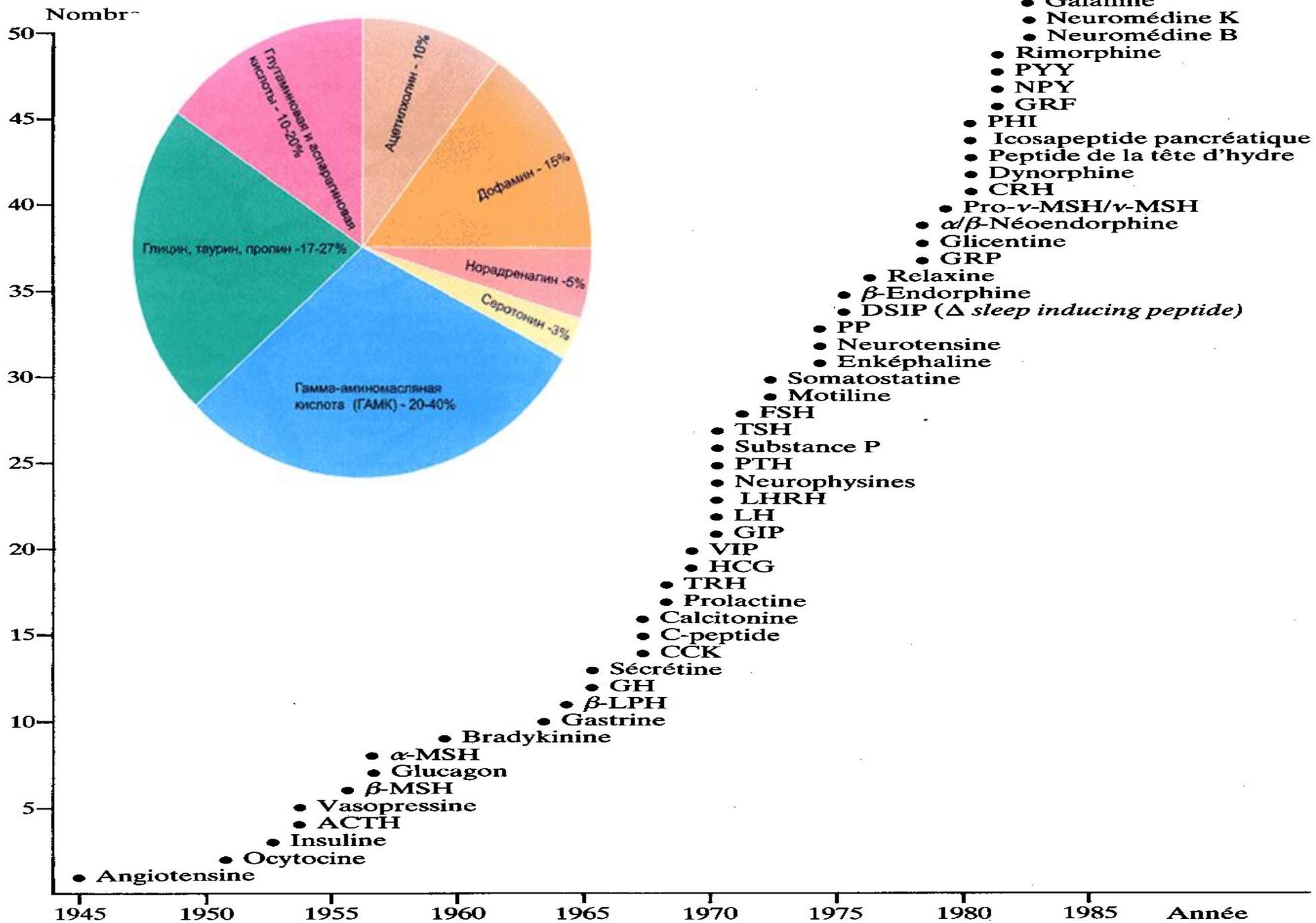


GHRH: growth hormone-releasing hormone
 GHIH: growth hormone-inhibitory hormone
 TSH: thyroxin-releasing hormone
 CRH: corticotropin-releasing hormone
 Gn RH: gonadotropin-releasing hormone
 TRH: thyrotropin-releasing hormone
 DA: dopamine
 PRO: prolactin
 LPH: lipotropic hormone
 ACTH: adrenocorticotrop hormone

neuroendocrine systems

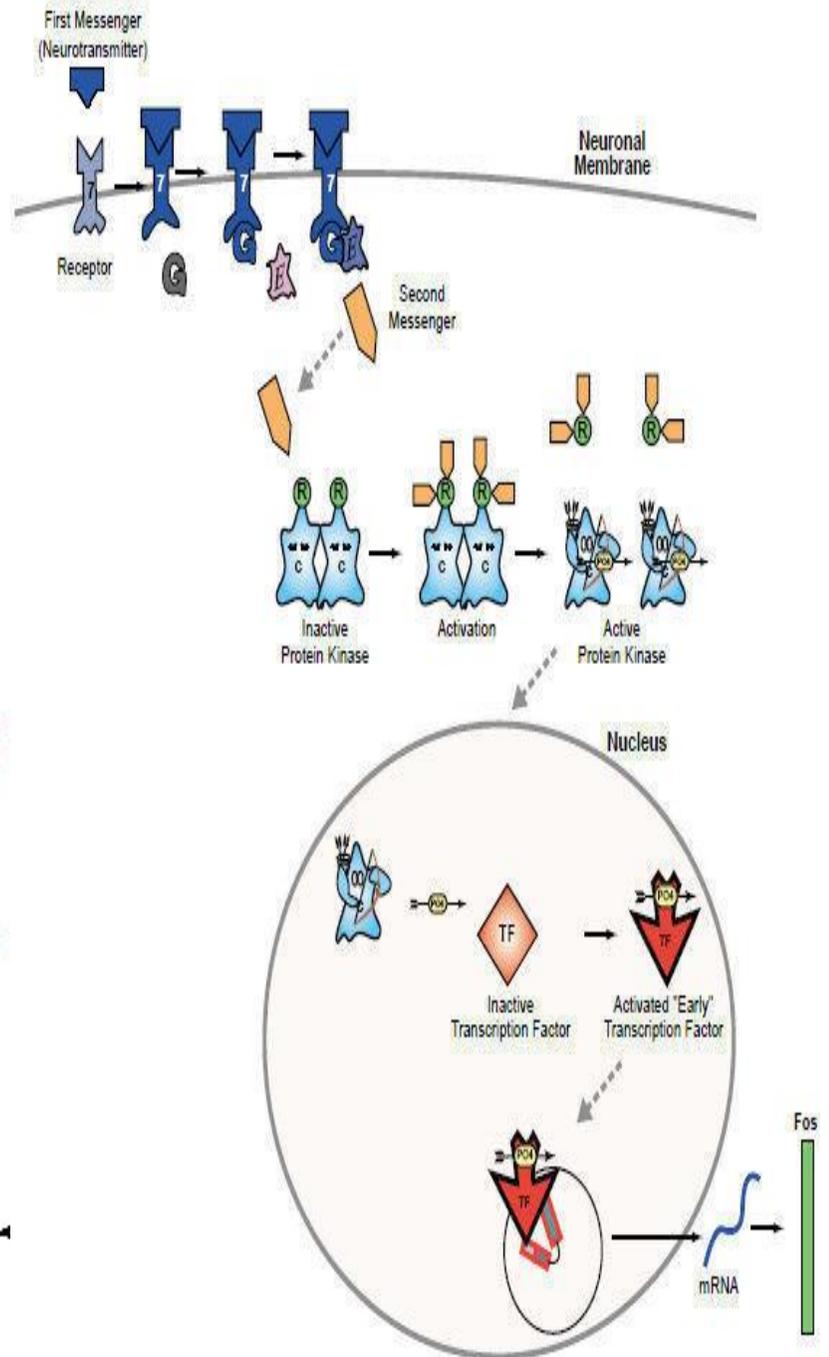
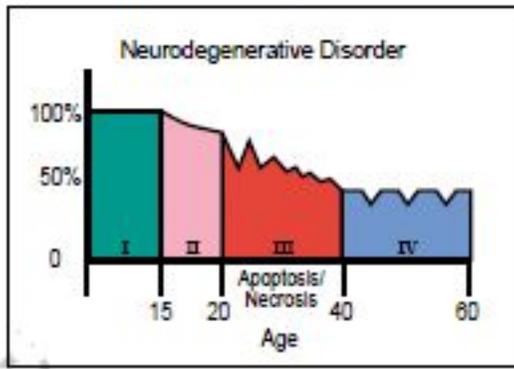
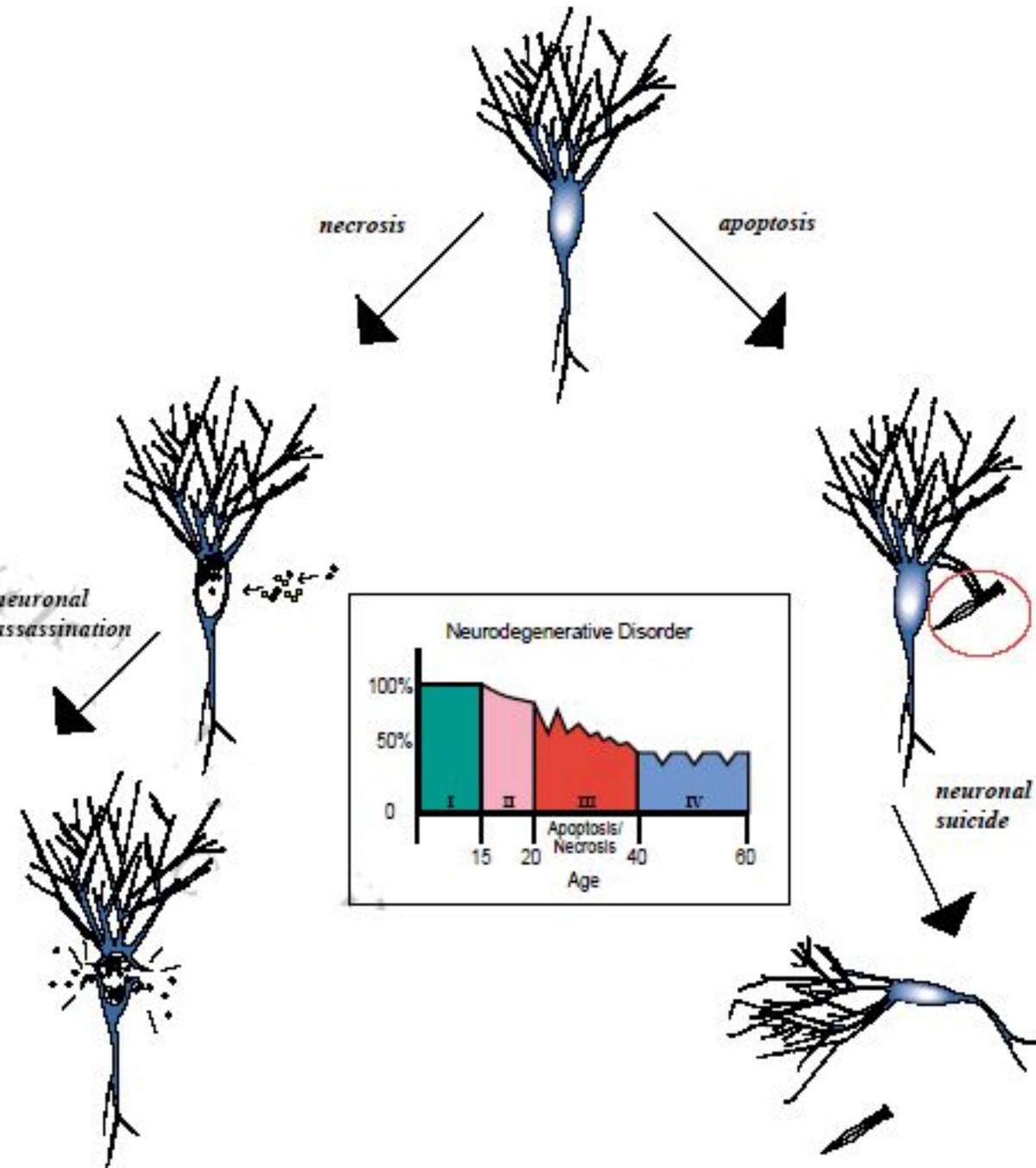


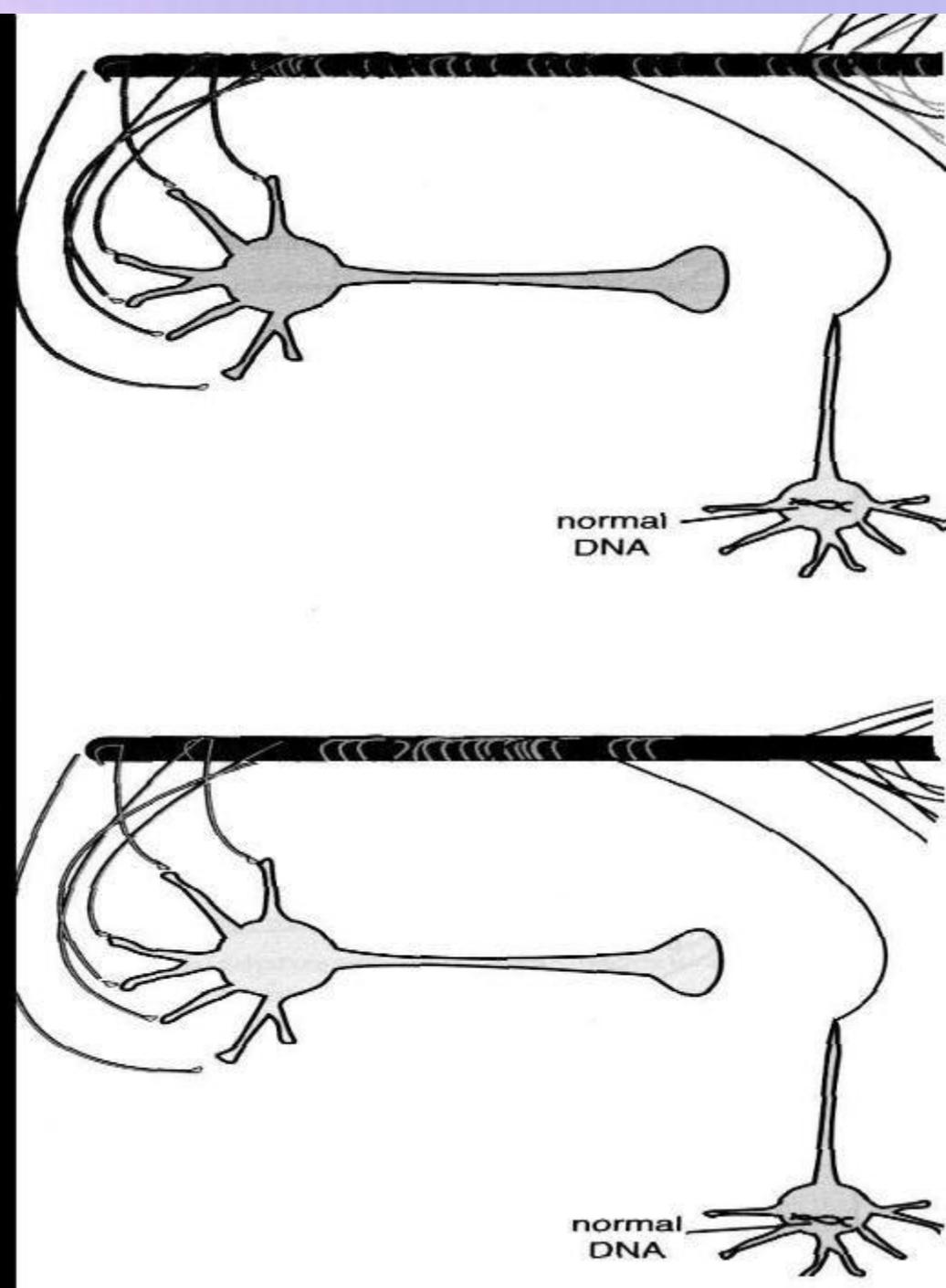
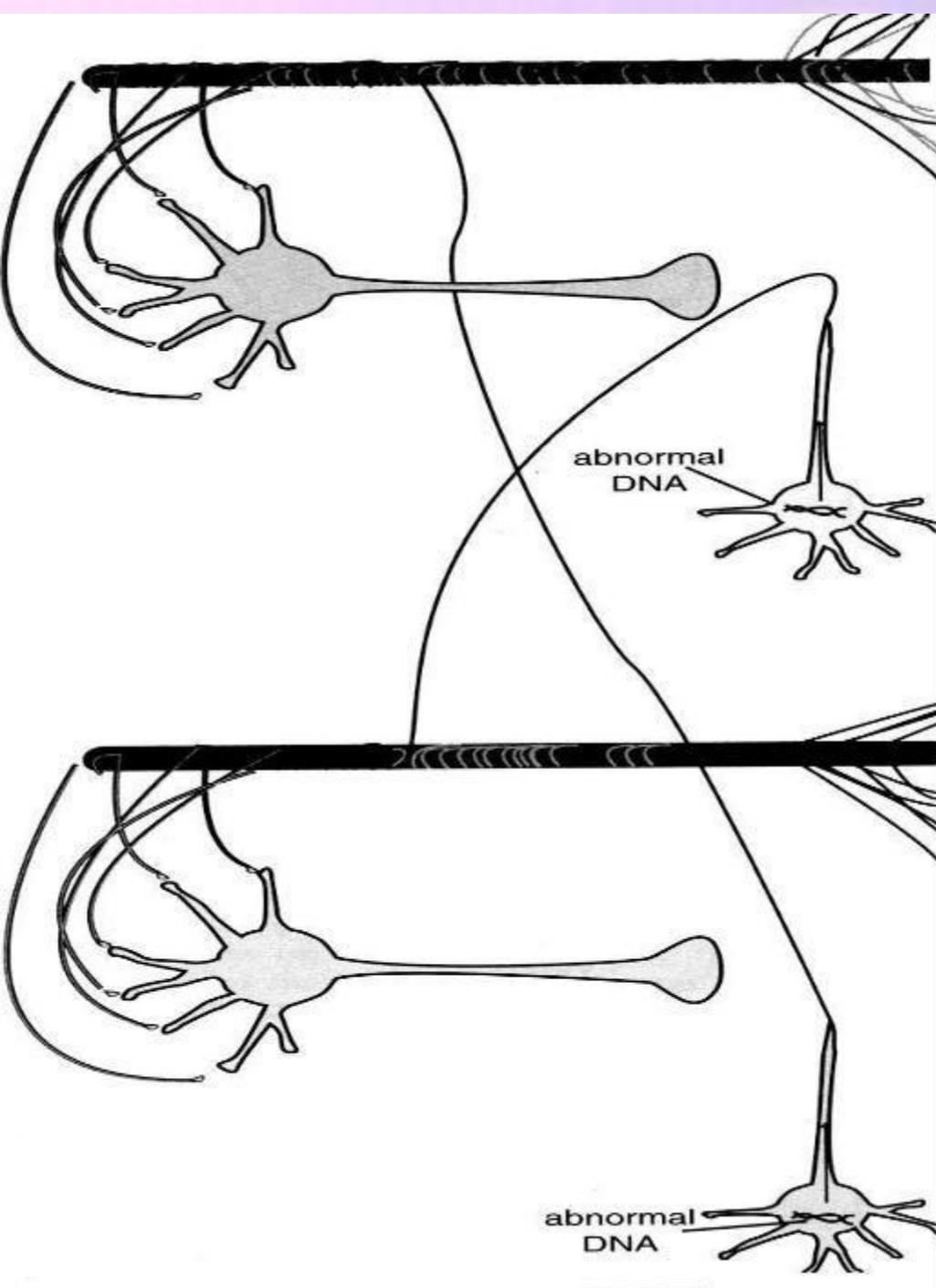
feedback systems



Устойчивое патологическое состояние



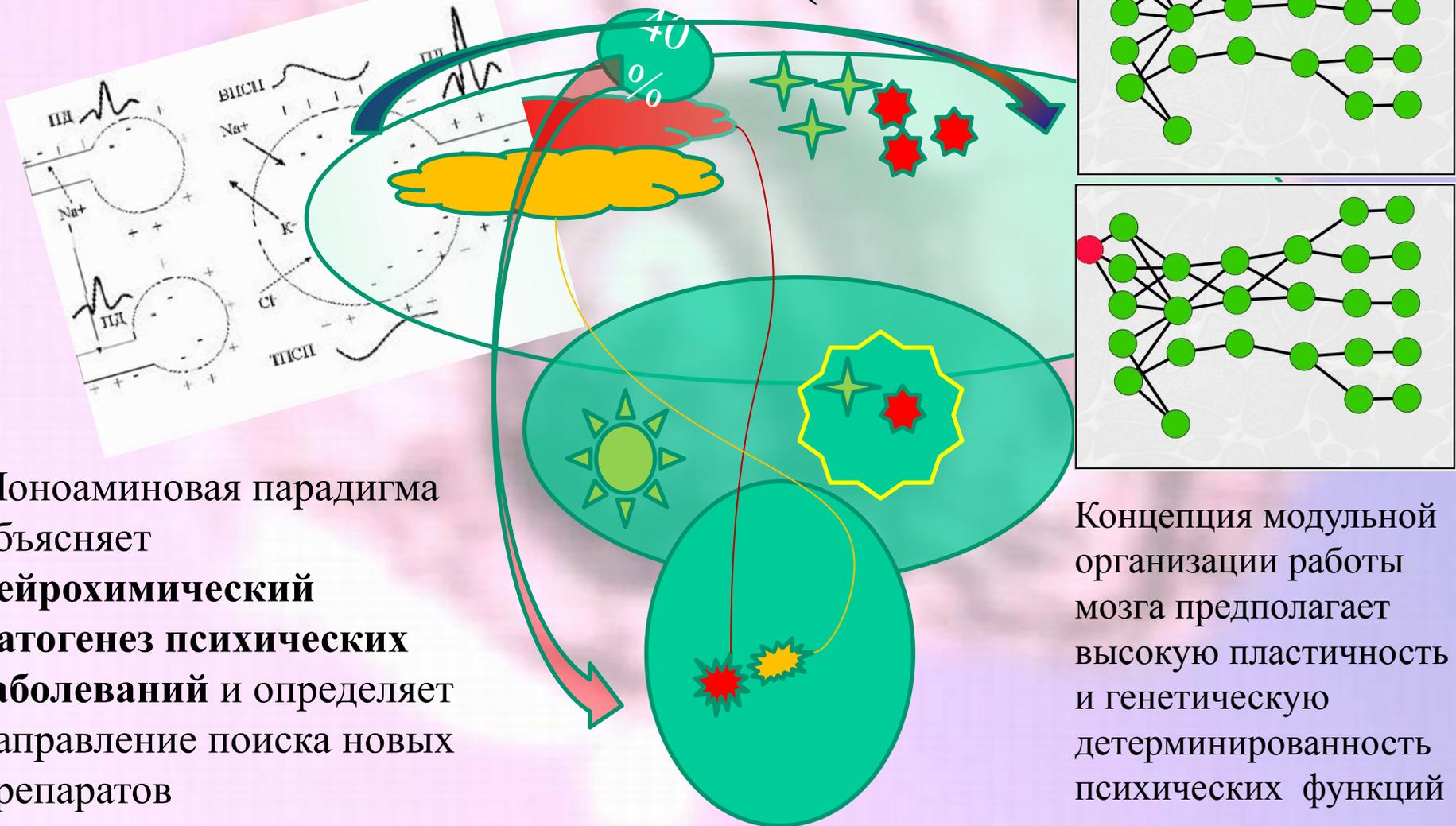




Нейрофизиологические механизмы популяционного взаимодействия нейронов в норме и патологии



Формирование психической патологии (ПУНМ)



Моноаминовая парадигма объясняет **нейрохимический патогенез психических заболеваний** и определяет направление поиска новых препаратов

Концепция модульной организации работы мозга предполагает высокую пластичность и генетическую детерминированность психических функций

Нобелевская премия по медицине 1904

Иван Павлов
(1849-1936)

За работу по физиологии пищеварения

Нобелевская премия по медицине 1906

Камилло Гольджи
(1843-1926)

Нобелевская премия по медицине 1906

Сантьяго Рамон-и-Кахаль
(1852-1934)

В знак признания трудов о строении нервной системы

Нобелевская премия по медицине 1932

Чарлз Шеррингтон
(1857-1952)

За открытия, касающиеся функций нейронов

Нобелевская премия по медицине 1970

Ульф Эйлер (1905-1983)

За открытия, касающиеся гуморальных передатчиков в нервных окончаниях и механизмов их хранения, выделения и инактивации

Нобелевская премия по медицине 1971

Эрл Сазерленд (1915-1974)

За открытия, касающиеся механизмов действия гормонов

Нобелевская премия по медицине 1970

Джулиус Аксельрод (1912-2004)

За открытия, касающиеся гуморальных передатчиков в нервных окончаниях и механизмов их хранения, выделения и инактивации

Нобелевская премия по медицине 1972

Джералд Эделмен (1929)

За открытия, касающиеся химической структуры антител

Нобелевская премия по медицине 1981

Дэвид Хьюбел (1926)

За открытия, касающиеся принципов переработки информации в нейронных структурах

Нобелевская премия по медицине 1981

Торстен Визел (1924)

За открытия, касающиеся принципов переработки информации в нейронных структурах

Нобелевская премия по медицине 2000

Арвид Карлссон (1923)

За открытие того факта, что дофамин играет роль нейромедиатора и необходим для контроля двигательных функций у человека

Нобелевская премия по медицине 1936
Генри Дейл (1875-1968)
За открытия, связанные с химической передачей нервных импульсов

Нобелевская премия по медицине 1936
Отто Лёви (1873-1961)
За открытия, связанные с химической передачей нервных импульсов

Нобелевская премия по медицине 1970
Бернард Кац (1911-2003)
За открытия, касающиеся гуморальных передатчиков в нервных окончаниях и механизмов их хранения, выделения и инактивации

Нобелевская премия по медицине 1963
Джон Эклс (1903-1997)
За открытия, касающиеся ионных механизмов возбуждения и торможения в периферических и центральных участках нервных клеток

Нобелевская премия по медицине 1963
Алан Ходжкин (1914-1998)
За открытия, касающиеся ионных механизмов возбуждения и торможения в периферических и центральных участках нервных клеток

Нобелевская премия по медицине 1963
Эндрю Хаксли (1917) За открытия, касающиеся ионных механизмов возбуждения и торможения в периферических и центральных участках нервных клеток

Психотропные препараты

Самые назначаемые препараты после
антибиотиков

25% всех рецептов это «психотропные» и 2/3 них
выписываются не психиатрами

классификация психотропных средств - история вопроса

психоаналептики

Антидепрессанты
Нормотимики

Психостимуляторы

Ноотропы

Адаптогены

психолептики

Снотворные

Транквилизаторы

Нейролептики

Седативные

Противосудорожные

Дополнительные
группы

Аналептики

Антипаркинсоники

Миорелаксанты

психодизлептики

Производные:

индола, ФЭА, ДЛК, гармана,
пиперидина, каннабиноиды....

Классификация препаратов

Психолептики

Активирующие
Типичные
Атипичные

Антипсихотики

Тормозящие
Типичные
Атипичные

Анксиолитики

Активирующие

Тормозящие

Антиконвульсанты

Противоэпилептические/
тимостабилизаторы
Противосудорожные

Снотворные

Короткие
Средние
Длительные

Психоаналептики

Норадреналина
Серотонина
Дофамина

Антидепрессанты
Моноаминов

Блокаторы рецепторов

Ингибиторы МАО

Прочие

Синаптотропные

Ноотропы

Метаболотропные

Амфетаминоподобные

Психостимуляторы

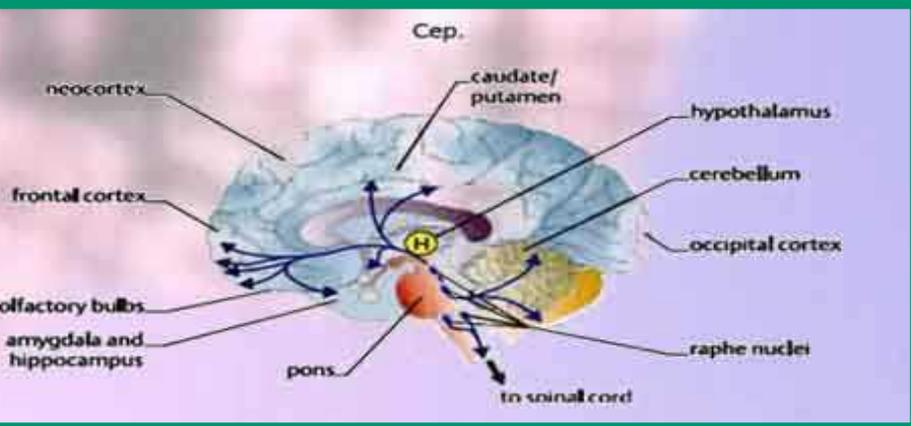
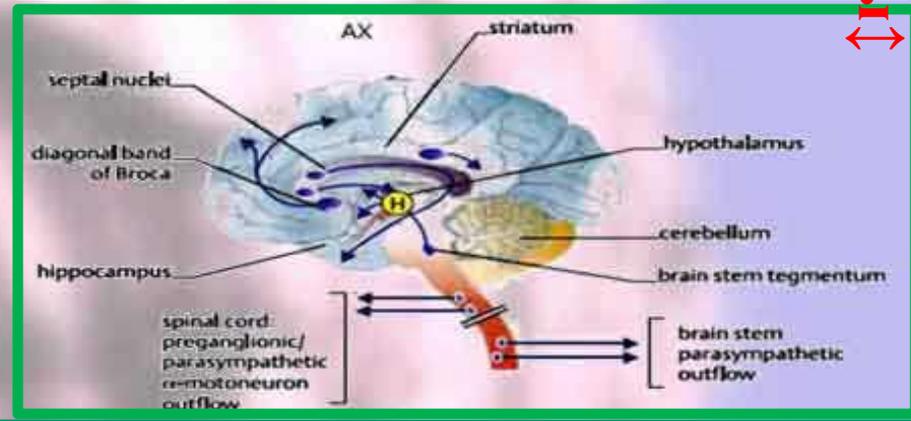
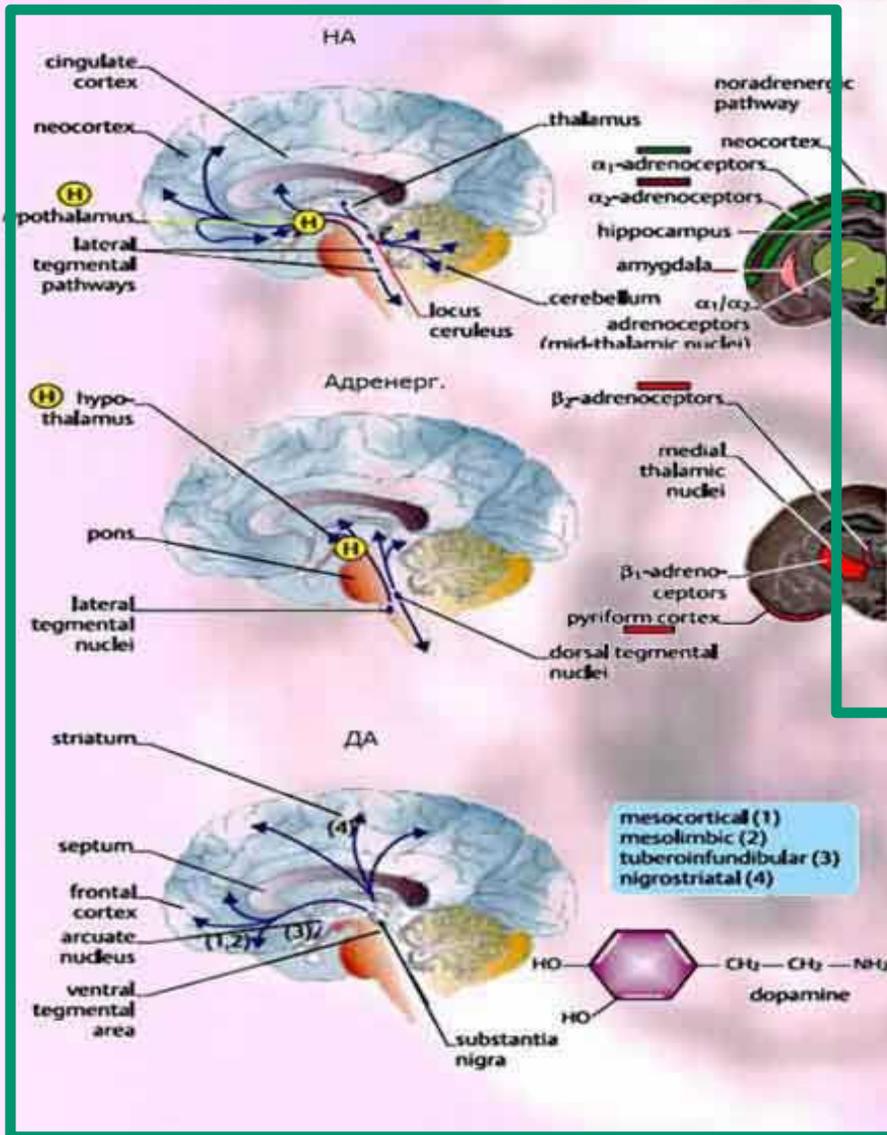
Прочие

Моноаминергические, АХ, аминергические и системы мозга («детерминированные» нейрохимические сети)

Тимостабилизаторы,
транквилизаторы

И
ноотропы

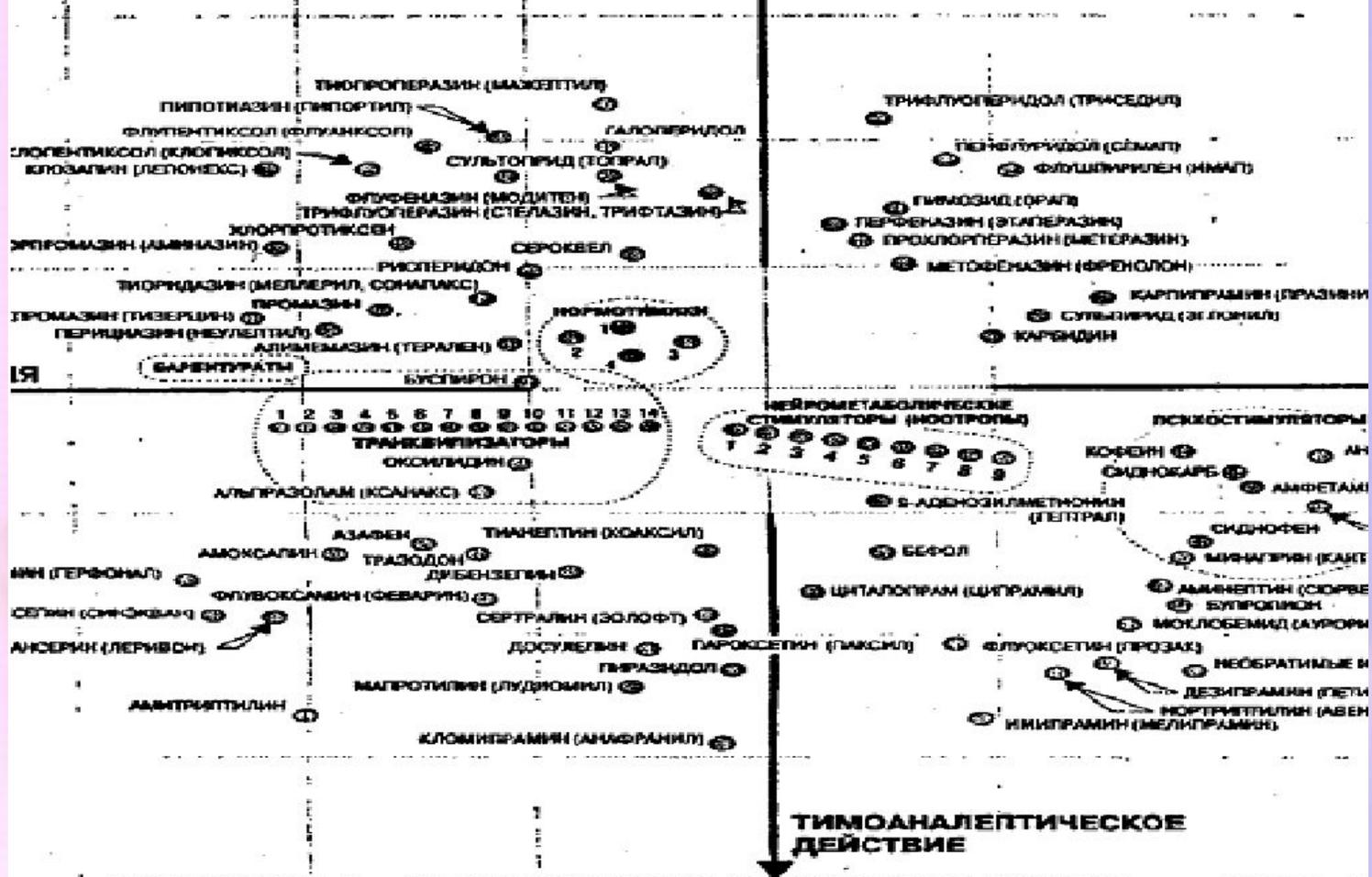
ноотропы



Психостимуляторы↑, ноотропы↑,

антипсихотики↓,

И



ИЗОЛЕПТИКИ (МОТИМИКИ)

МАЗЕПИН,
ЛИБАЗЕПИН
ЛИТИЯ
ВАЛЬПРОЕВОЙ
ЭТЫ
ТОРЫ
НЕВЫХ КАНАЛОВ
АМИЛ, НИФЕДИПИН,
АЗЕМ)

НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СТИМУЛЯТОРЫ (НООТРОПЫ)

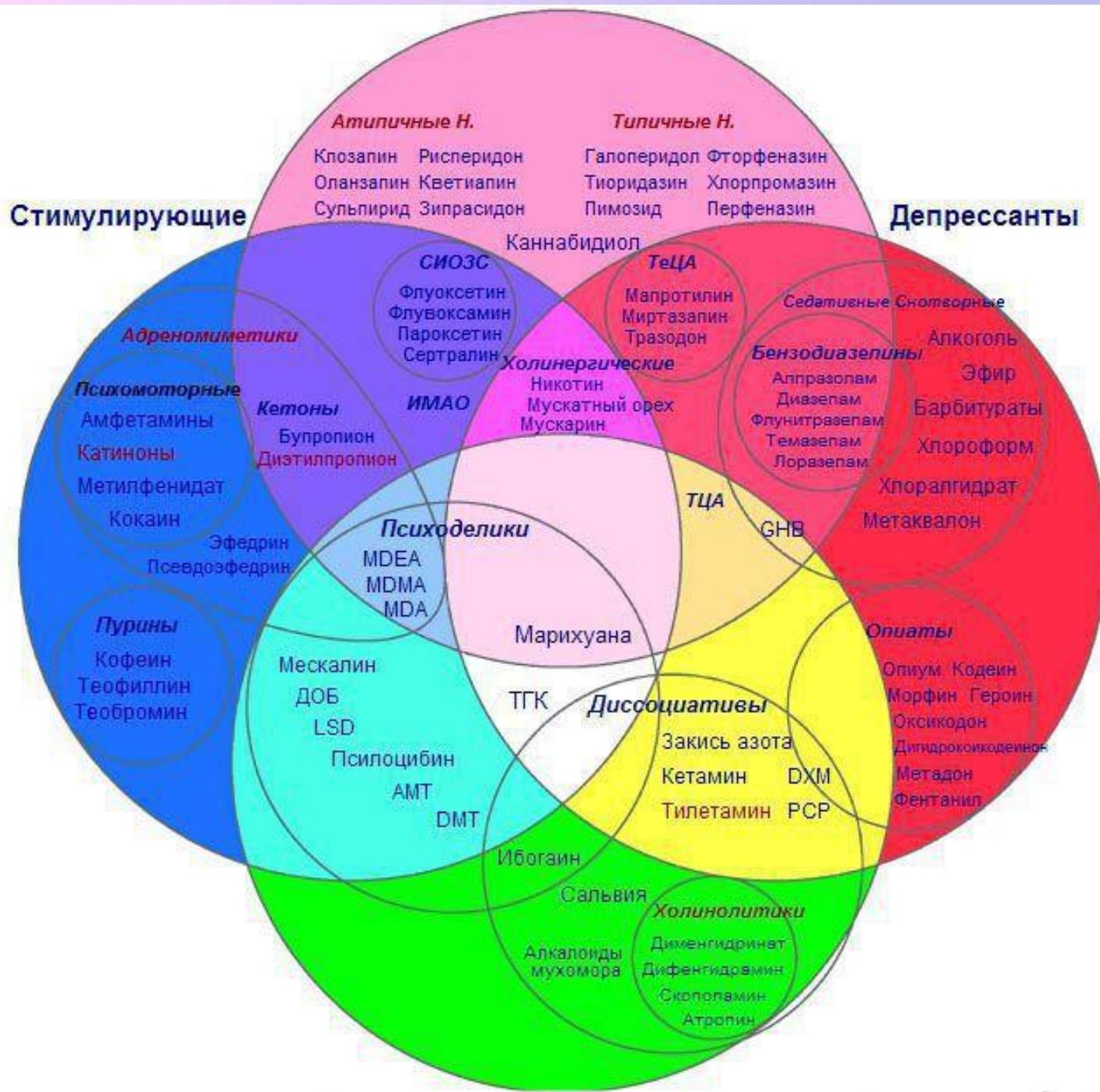
1. ФЕНИБУТ
2. ПИКАМИЛОН
3. ПАНТОГАМ
4. ЦЕРЕБРОЛИЗИН
5. АМИНАЛОН (ГАММАЛОН)
6. БЕМИТИЛ
7. ПИРАЦЕТАМ (НООТРОПИЛ)
8. ПИРИДИТОЛ (ЭНЦЕФАБОЛ)
9. АЦЕФЕН (ЛЮЦИДРИЛ, МЕКЛОФЕНОКСАТ)

ТРАНКВИЛ (АНКСИОЛИТИКИ)

1. ФЕНАЗЕПАМ
2. ЛОРАЗЕПАМ (АТИВАН)
3. КЛОНАЗЕПАМ (АНТЕЛ)
4. ДИАЗЕПАМ (РЕЛАНИУМ)
5. НИТРАЗЕПАМ (РАДЕД)
6. ТЕМАЗЕПАМ (СИГНОИ)
7. БРОМАЗЕПАМ (ЛЕКСИ)
8. КЛОРАЗЕПАТ (ТРАНСК)
9. ОКСАЗЕПАМ (ПАЗЕПА)
10. ТОФИЗЕПАМ (ГРАНД)
11. ХЛОРДИАЗЕПОКСИ
12. МЕДАЗЕПАМ (РУДОТ)
13. КЛОБАЗАМ (ФРИЗИВ)

Стимулирующие

Депрессанты



Термины нейрофармакологии

- **Лиганд**—вещество, которое связывается с рецептором (агонисты и антагонисты)
- **Агонист**—вещество, которое повышает вероятность открытия ионного канала рецептора (нейропередатчики—агонисты постсинаптических рецепторов).
- **Антагонист**—вещество которое снижает вероятность открытия ионного канала
- **Аллостерический модулятор**—вещество которое изменяет эффект связывания агониста (эндогенные модуляторы влияют на синаптическую передачу)
- **Аффинность**—чувствительность рецептора к агонисту (синаптические рецепторы имеют низкую аффинность чтобы не реагировать на «фоновый» нейропередатчик)
- **Десенситизация**—потеря способности рецептора отвечать на постоянно присутствующий агонист (играет важную роль в окончании синаптического события)
- **Инактивация**—переход рецептора в неактивное состояние

Психотропные средства миметики или литики

- **Антипсихотики –
преимущественно литики**
- **Остальные –
преимущественно миметики**

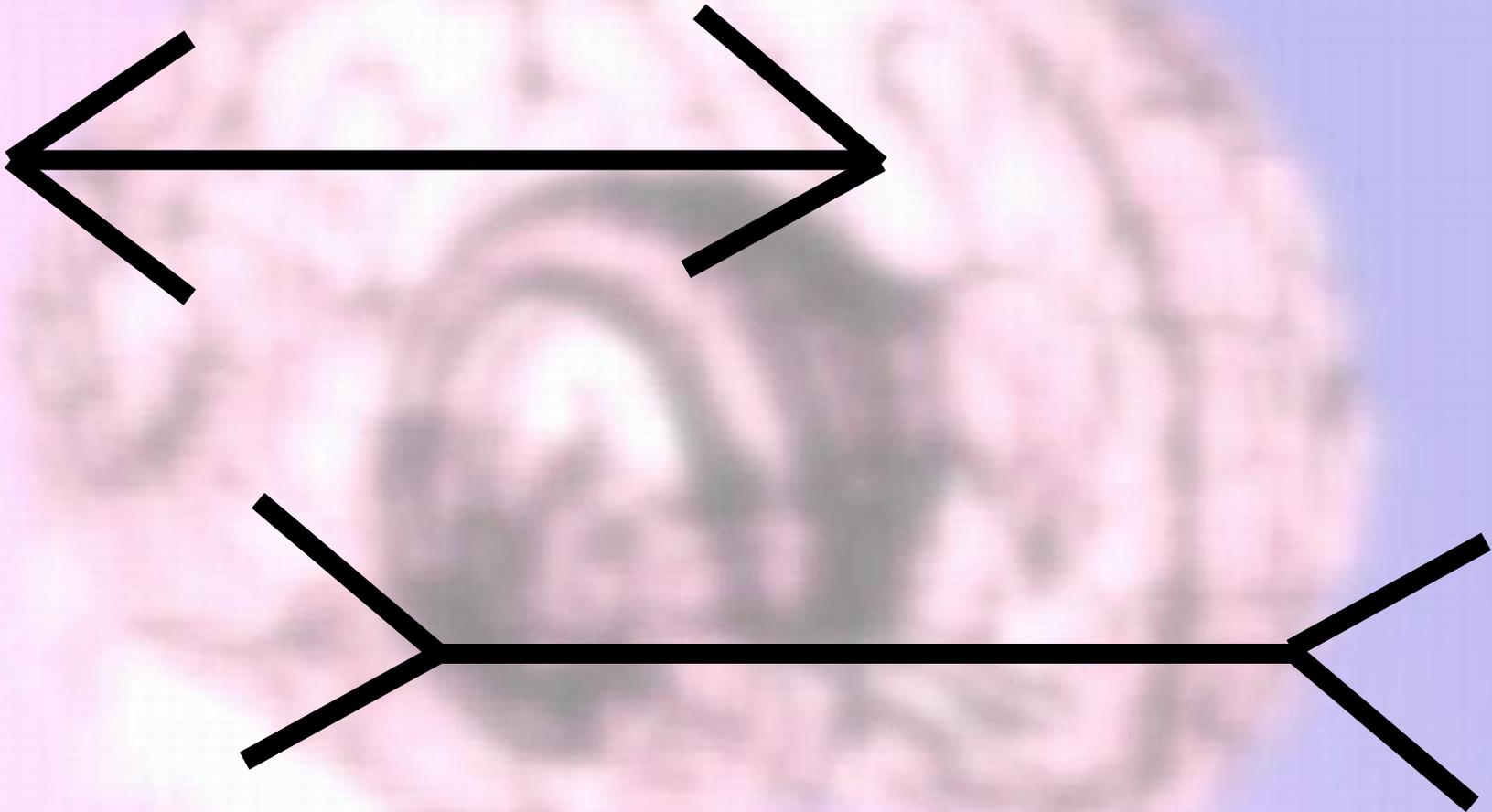
ПСИХОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ ВЕЩЕСТВ



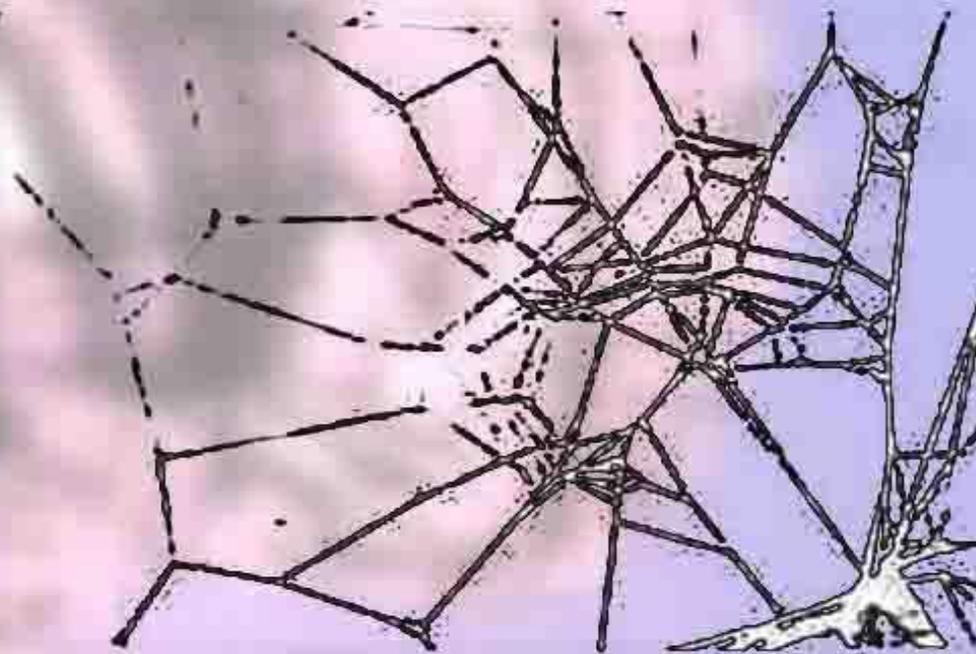
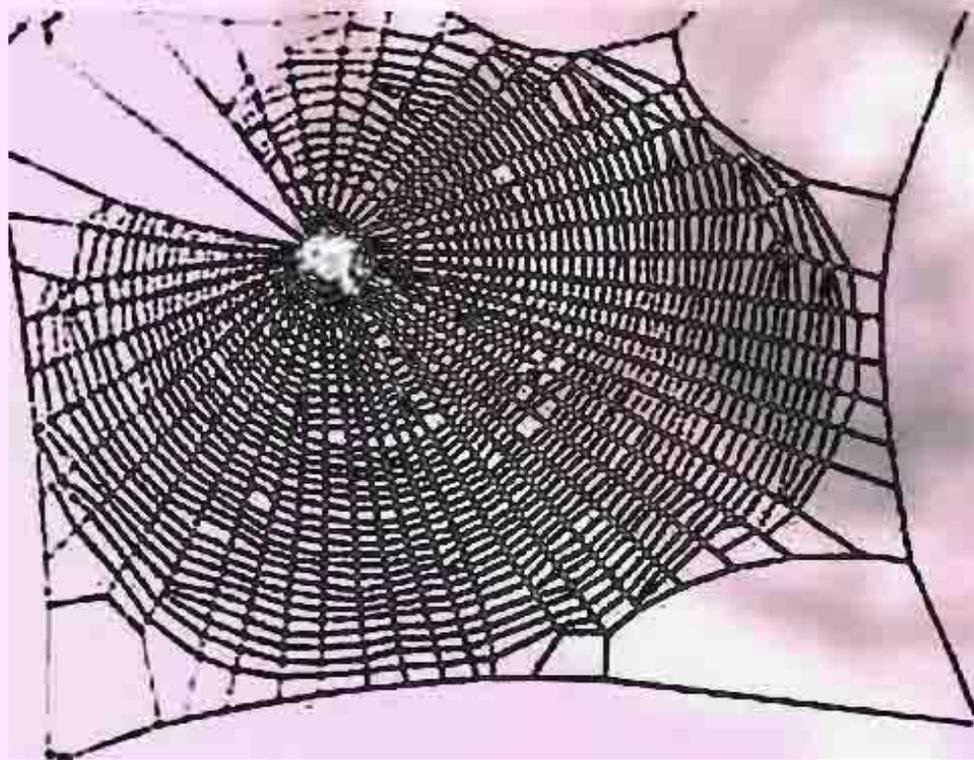
То что мы видим зависит от внутренней активности мозга

- У крыс и мышей можно определить характерный паттерн активации в зрительной коре в ответ на вертикальные и горизонтальные полосы, на их движение и т.д.
- У обезьян характерный паттерн не виден, поскольку внутренняя активность мозга значительно превышает активность генерируемую внешним стимулом.





Психотропный эффект



Исследование функций и системная организация деятельности ЦНС

Этапы

**Создание модели взаимодействия
Высшие нервные
функции
системные функции**

**Физиология межцентральных
взаимодействий (структуры,
сети)**

**Функциональная
организация**

**локальных нейрональных
Электробиология нейронов
сетей
и**

взаимодействие между

клетками

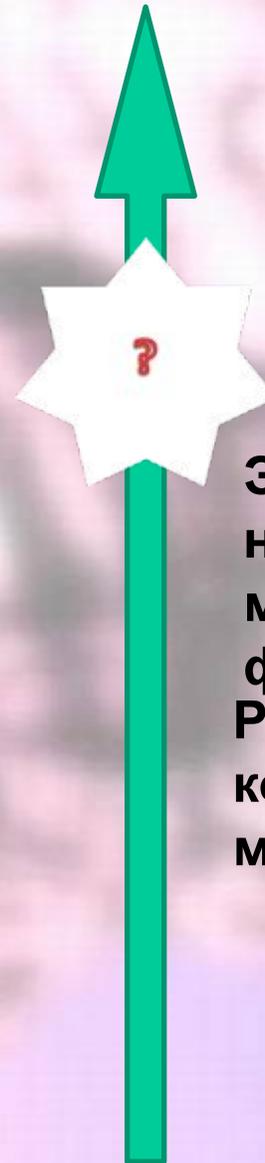
**Биохимические процессы на
(коапараторная функция)
уровне**

функционирования систем

*Методические
подходы*

**Психологические
методы,
физиология ВНД**

**ЭЭГ и
нейровизуализационные
методы
фармакологический анализ
Радиолигандные методы,
компьютерное
моделирование
Внутри- и
вненейрональная
регистрация
электрической
активности,
иммунология,
нейрогенетические**



Психолептики

транквилизаторы

нейролептики

+ ЭМОЦИИ -

антидепрессанты

психостимуляторы

Психоаналептики

Нейрофармакология синаптических эффектов - 1

Фармакологические свойства	Возможные клинические эффекты
1	2
Блокада обратного захвата норадреналина	Ослабление депрессивной симптоматики (психомоторной заторможенности, пониженного настроения и др.), уменьшение выраженности тревожно-фобических расстройств (панических атак, агорафобии), тремор, тахикардия, нарушение половых функций у мужчин, снижение антигипертензивного эффекта гуанетидина, усиление прессорных эффектов адреномиметиков
Блокада обратного захвата серотонина	Ослабление депрессивной симптоматики (ангедонии, циркадно-витальных проявлений, пониженного настроения), ослабление обсессивно-фобической симптоматики, усиление контроля за импульсивно-компульсивными действиями, подавление агрессивного и аутоагрессивного (суицидального) поведения, ослабление токсикоманической зависимости (влечение

Нейрофармакология синаптических эффектов - 2

	<p>к алкоголю, табаку и т.д.), ослабление болевого синдрома (антиноцептивное действие), нарушение половых функций у мужчин, усиление или ослабление тревоги (дозозависимый эффект), тошнота, рвота, диарея и другие диспептические расстройства, головные боли, анорексия, неврологический «серотониновый» синдром: экстрапирамидная симптоматика (неусидчивость, тремор, дизартрия, гипертенус), миоклонические мышечные подергивания, гиперрефлексия, взаимодействие (потенцирование) с триптофаном, ингибиторами МАО</p>
Блокада обратного захвата дофамина	<p>Психомоторная активация (ажитация), антипаркинсоническое действие, усиление психотической (галлюцинаторно-бредовой) симптоматики, снижение эффективности нейролептиков</p>
Блокада гистаминовых рецепторов	<p>Усиление эффекта веществ, угнетающих ЦНС (алкоголя, барбитуратов, нейролептиков, бензодиазепинов), седация, сонливость, спутанность сознания, увеличение массы тела (усиление аппетита), артериальная гипотензия, потенцирование эффектов антигистаминных средств</p>
Блокада м-холинорецепторов	<p>Двоение в глазах (диплопия), нечёткость зрения, сухость во рту, синусовая тахикардия, запоры, задержка мочи, нарушение памяти, спутанность или делирий у пожилых больных, потенцирование эффектов холинотропных препаратов</p>

Нейрофармакология синаптических эффектов - 3

Блокада α_1 -адренорецепторов	Усиление антигипертензивного действия празозина и теразозина, ортостатическая гипотензия, головокружение, рефлекторная тахикардия, сонливость, седация (?)
Блокада α_2 -адренорецепторов	Снижение антигипертензивного действия клофелина, метилдопы, гуанфацина, приапизм
Блокада дофаминовых D_2 -рецепторов	Антипсихотическое действие (редукция галлюцинаторно-бредовой симптоматики), экстрапирамидные двигательные расстройства, нарушение половых функций у мужчин, нарушение эндокринных функций (усиление выработки пролактина)
Блокада серотониновых 5_2 -рецепторов	Анксиолитическое действие, антидефицитарное и частично антипсихотическое действие у больных шизофренией, ослабление депрессивной симптоматики, улучшение сна без выраженного снотворного эффекта, уменьшение агрессивности, повышение аппетита (увеличение массы тела), ослабление мигренозных головных болей, артериальная гипотензия, нарушение эякуляции

Нейрофармакология синаптических эффектов - 4

Блокада серотониновых S_3 -рецепторов	Анксиолитическое действие, противорвотная активность, антипсихотические свойства, ослабление когнитивных расстройств при деменции
Ингибирование МАО типа А (дезаминирование серотонина, норадреналина и дофамина)	Стимулирующий и антидепрессивный эффекты (психомоторная ажитация, ослабление депрессии), усиление тревоги, бессонница, головная боль, нейротоксические расстройства, усиление прессорных эффектов адреномиметических средств (адреналина, фенилэфрина), взаимодействие с серотонинергическими антидепрессантами (усиление эффекта, развитие «серотонинового» синдрома), тираминовые «сырные» реакции (тирамин, фенилэтиламин, копчёности, бобовые, сыр, сливки, кофе, пиво, красное вино и др.), взаимодействие с трициклическими антидепрессантами (гипертонический криз)
Ингибирование МАО типа Б	Расстройства гемодинамики, нарушение функций печени, антигипертензивное действие, антипаркинсоническое действие (усиление эффекта леводопы)

Методы экспериментального изучения мозга

- Поведенческие методики (лабиринт Морриса, открытое поле)
- Электроэнцефалография
- Функциональный имиджинг (магнитно-резонансная томография (MRI), позитронно-эмиссионная томография (PET), компьютерная томография (СТ))
- Оптический имиджинг (конфокальная и мультифотонная микроскопия)
- Клеточная электрофизиология (in vivo, на срезах мозга, в культуре клеток)
- Электронная микроскопия
- Иммуноцитохимия
- Методы нейрохимии и молекулярной биологии

Наблюдается тенденция к объединению различных методов в одно научном проекте

Гемато-энцефалический барьер

Области высокой проницаемости:

гипофизарная, область postrema, эпифизарная, преоптической впадины

Прорыв:

гипоксия; повторные судороги; артериальная гипертензия; инфекционное и аллергическое воспаление в ЦНС; гиперосмолярные растворы (глюкоза-40%); эндотоксины *E.coli*; хлорид ртути; хлорид никеля; соли свинца

Транспорт веществ:

активный; облегченный; пассивная диффузия

Основные проблемы фармакотерапии в психиатрической практике

- **Выбор препарата;**
- **Определение эффективной дозы и выбор режим дозирования;**
- **Тактика отмены психотропной терапии;**

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

Стратегии терапии:

- Базовая терапия (монотерапия);
- Адьювантная терапия (в составе комбинированной терапии);

Лекарственный гомеостаз- специфические изменения нейрохимических процессов мозга, сопровождающиеся изменением физиологической активности структур и функций НС. Определяет развитие специфического эффекта.

Специфический эффект – определяется основным действием, присущим всем представителям конкретного класса (антидепрессанты, антипсихотики, и т.п.), формируется при развитии лекарственного гомеостаза/базовой терапии;

Неспецифические эффект – определяются у препаратов разных классов (гетерохимическая природа их развития, сопровождается однотипными изменениями функций мозга – активация, заторможенность)

Выбор препарата

- На основании нозологической принадлежности
- Индивидуальной клинической картины заболевания
- На основе «предполагаемых» нейрохимических нарушений
- Данных доказательных исследований

Эмпирический подход

**Научно-обоснованный
подход**

На основе вероятных нейрохимических нарушений

Клинические корреляты

- Продуктивная симптоматика
- Негативная симптоматика
- Повышение тревоги
- Депрессивный синдром
- Снижение когнитивных процессов
- Инверсия аффективных фаз

Нейрохимический дефект

- Дофаминергическая активация
- Недостаточность КА-ергических функций
- Активация КА-ергических систем \ недостаточность Сер-ергических функций
- Снижение АХ-функций, общего нейрохимического тонуса
- Дизрегуляция физиологических пейсмеккеров

Выбор терапевтической стратегии

Клинические проявления

- В рамках одной нозологической формы
- «нечеткие» границы и коморбидные состояния

Терапевтическая стратегия

- Монотерапия
- Комбинированная терапия различными классами ПП или П-не обладающими психоактивностью

Соотношение базовой и адьювантной терапии по дозе и времени назначения

Базовая терапия (препарат)

- До наступления ремиссии/излечения
- Стабильная среднеэффективная доза

Адьювантная терапия

- До исчезновения симптома/синдрома мишени
- Подбор, начиная с минимальных доз до появления любого ожидаемого эффекта

Определение эффективной дозы

- На основании развития терапевтического отклика:
 1. В раннем периоде;
 2. В «адекватном» периоде
- На основании появления побочных эффектов (специфических/неспецифических)

Число первичных больных, отвечающих на лекарственное воздействие в зависимости от величины дозы

Доза:

Минимальная – 1;

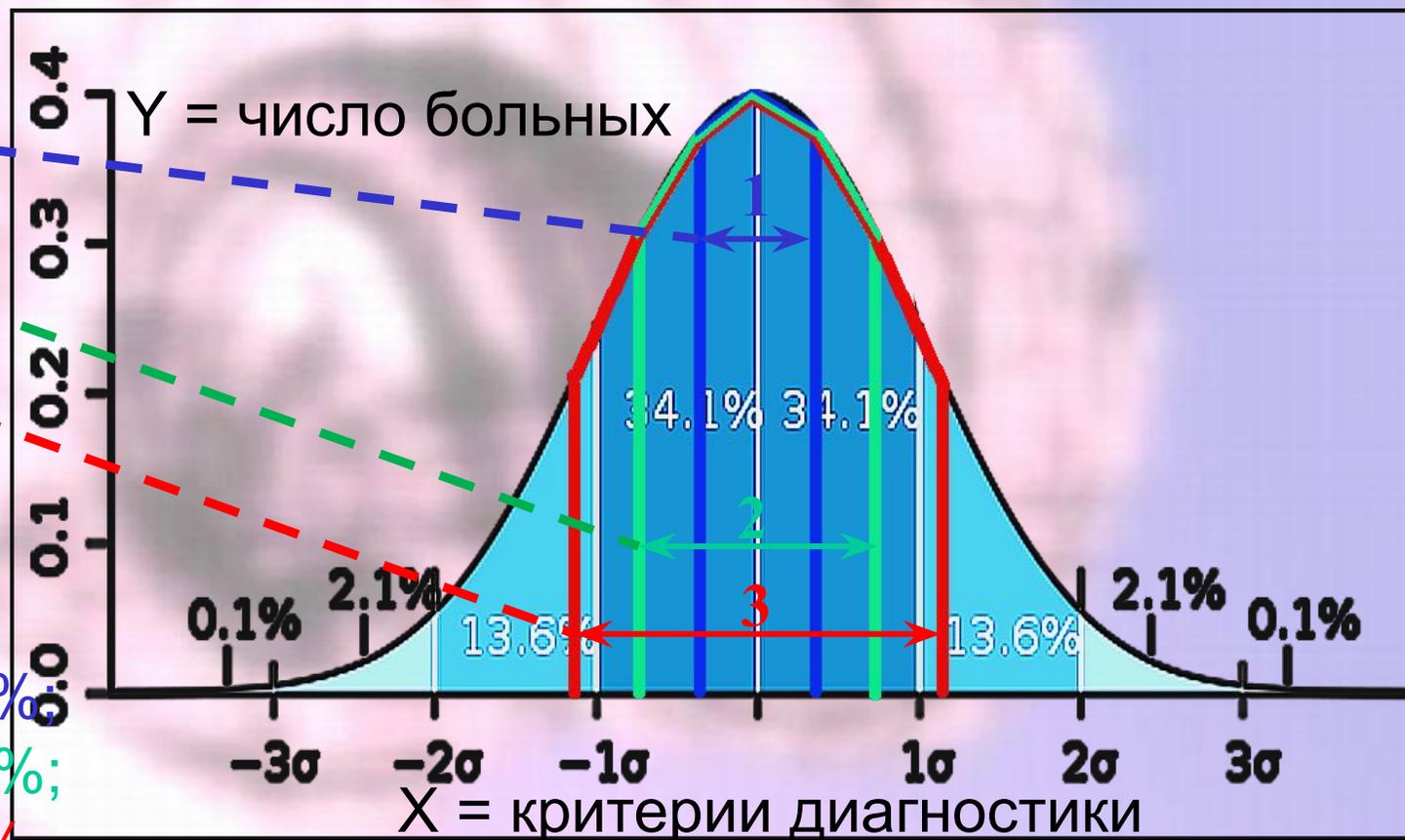
Средняя – 2;

Максимальная – 3

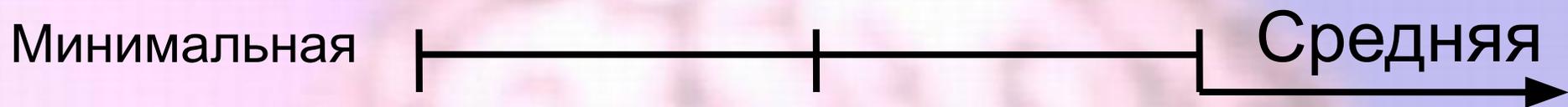
1 – $S^2=0.311=40,4\%$

2 – $S^2=0.576=74,9\%$;

3 – $S^2=0.769=100\%$



«Вариация» изменения доз



$(T_{1/2} \times 5) - D_1$ $(T_{1/2} \times 5) - D_2$ $(T_{1/2} \times 5) - D_3$

Равновесная концентрация = $T_{1/2} \times 5$



↓
Лекарственный нейрохимический
метаболизм

↓
Развитие специфического
лекарственного эффекта

=

Ремиссия



↓
Коррекция дозы

Терапевтический отклик: связь с показателями фармакокинетики

Базовая терапия

- Отсутствие прямого дозозависимого эффекта (антипсихотики, антидепрессанты, метаболические ноотропы)
- Эффект **сохраняется**, даже при отсутствии препарата в крови

Адьювантная терапия

- Регистрируется прямое дозозависимое действие для «неспецифических эффектов» (седация/стимуляция)
- Эффект **«исчезает»** в соответствие с понижением активных концентраций препарата в крови

Тактика отмены препаратов

Быстрая

- При отсутствии специфического действия;
- Адювантных препаратов;
- В рамках «преодоления лекарственной резистентности»;
- При развитии нежелательных эффектов или обострении

«постепенная/ последовательная»

- Отмечен «специфический эффект»;
- При достижении ремиссии/излечения;
- В случае «длительного» приема, преимущество снижения равновесной концентрации;
- При высокой вероятности появления «симптомов абстиненции»/»отката»

«ПОСТЕПЕННАЯ» ОТМЕНА

**Рекомендуемая ВОЗ схема отмены терапии
производными бензодиазепина**

Неделя

1-я Замена бензодиазепинового анксиолитика с коротким периодом полувыведения на диазепам в эквивалентной суточной дозе (от исходной суточной дозы)

2-я $7/8$

3-я $6/8$

4-я $5/8$

5-я $4/8$

6-я $3/8$

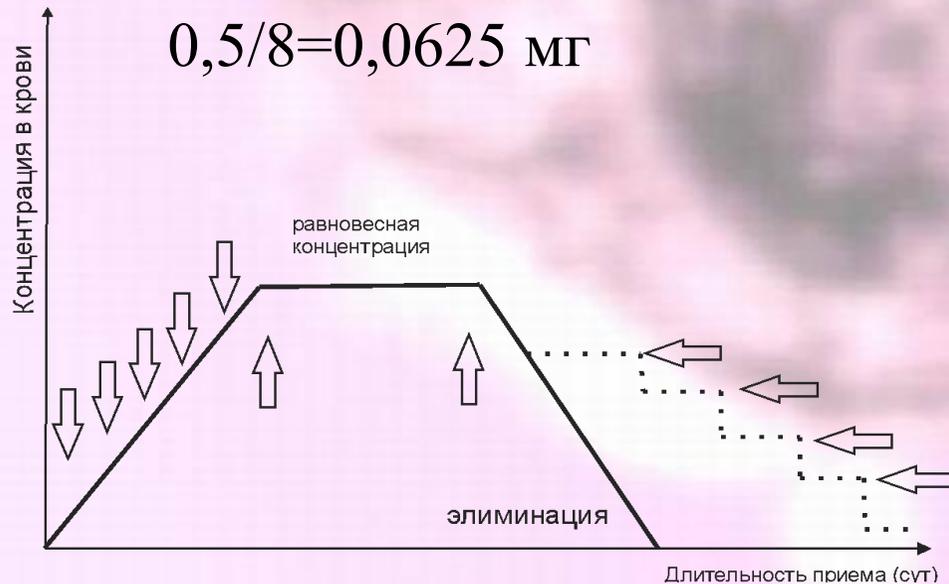
7-я $2/8$

8-я $1/8$

Тактика снижения доз для средств с известным $T_{1/2}$

При отсутствии делимой лекарственной формы – ориентировка на изменение равновесной концентрации определяется связана с изменением кратности назначения препарата за недельный период

$$\text{Феназепам} = 0,5 \text{ мг}$$
$$0,5 / 8 = 0,0625 \text{ мг}$$



Основные факторы адекватной фармакотерапии

- **Доза-эффект**
- **Время-эффект**
- **Базовая терапия (базовый препарат)**

Фармакотерапия в психиатрии

• *Патоморфоз и патопластичность*

• *Фармакотерапия*

I. «Чистая» нозология

❖ Базовая терапия
(антипсихотики, антидепрессанты, антиконвульсанты)

II. Стертые формы

III. Коморбидная патология

IV. Пограничные расстройства

❖ Комбинированное лечение
(базовая + адьювантная терапия)

Эффекты психотропных средств

Психотропный препарат

Изменение функциональной
активности чувствительных нейронов

Формирование быстрых (неспецифических) эффектов

Изменение функциональной активности
взаимодействия нейронов
в нейрональных сетях, обеспечивающих
развитие нейрохимического гомеостаза

Формирование медленных (специфических) эффектов

Интегративный эффект

Селективное или широкое фармакологическое действие?

Широкий спектр

- Высокая эффективность в начале терапии
- Наличие неспецифических побочных эффектов
- Эффективность при трудно дифференцируемой патологии
- Дозозависимое действие
- Большое число нежелательных побочных эффектов

Узкий спектр

- Высокая эффективность поддерживающей терапии
- Отсутствие неспецифических эффектов
- Сложности адекватного выбора
- Отсутствие однонаправленных дозозависимых эффектов
- Низкая вероятность побочных эффектов

Плотность распределения мишеней и аффинитет связывания = потентность действия

Биологические факторы психических нарушений (нейрохимия и фармакологические мишени)

Моноаминовая парадигма

Биологические факторы

Психотропные препараты

Эволюционно-генетические факторы наследования

Синапсотропное действие

Нейрохимический контроль видосохраняющего поведения

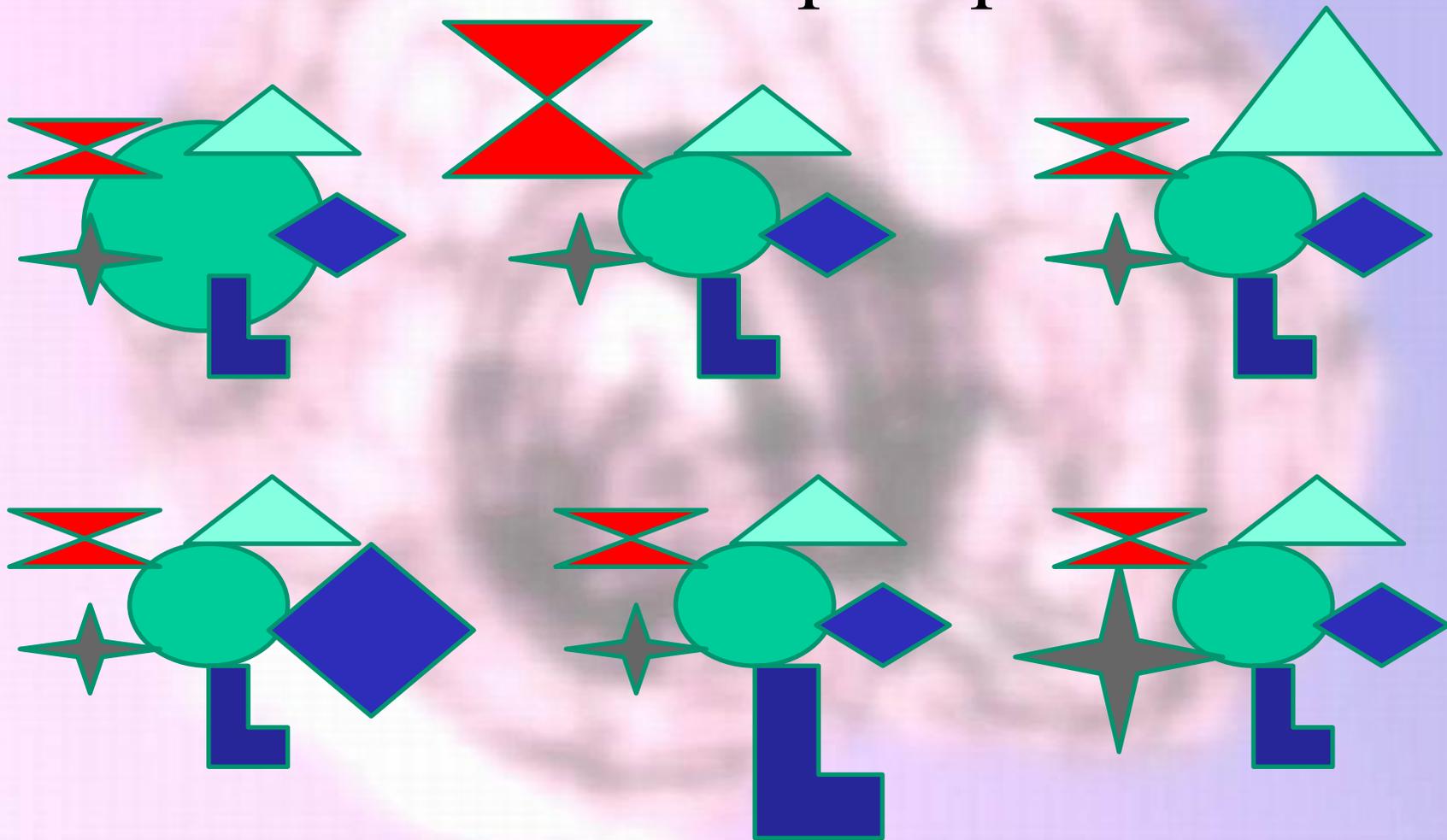
Агонисты

Специфические нейрональные сети (компараторная функция нейрона)

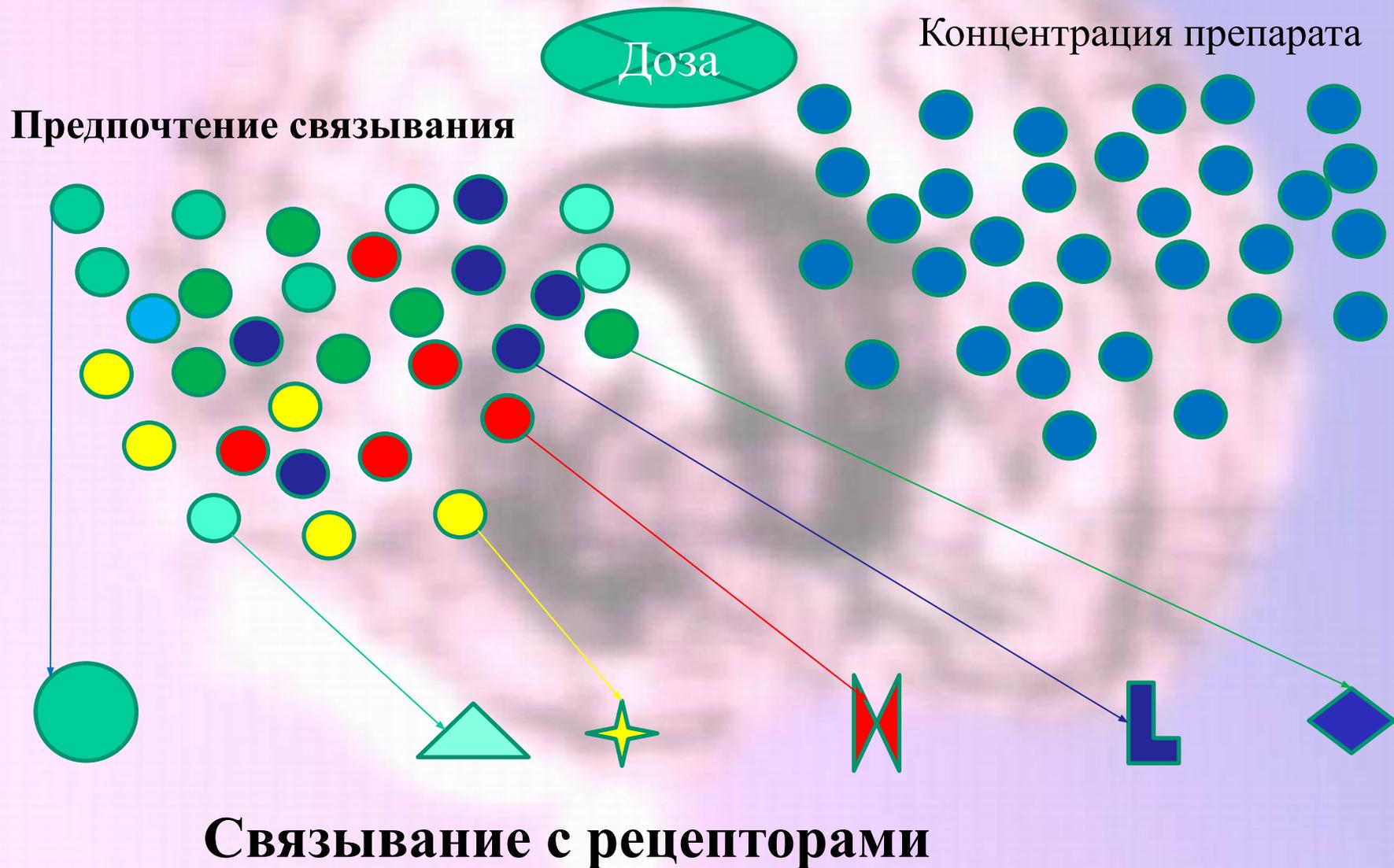
Психопатологическая структура расстройства

Антагонисты – антипсихотики

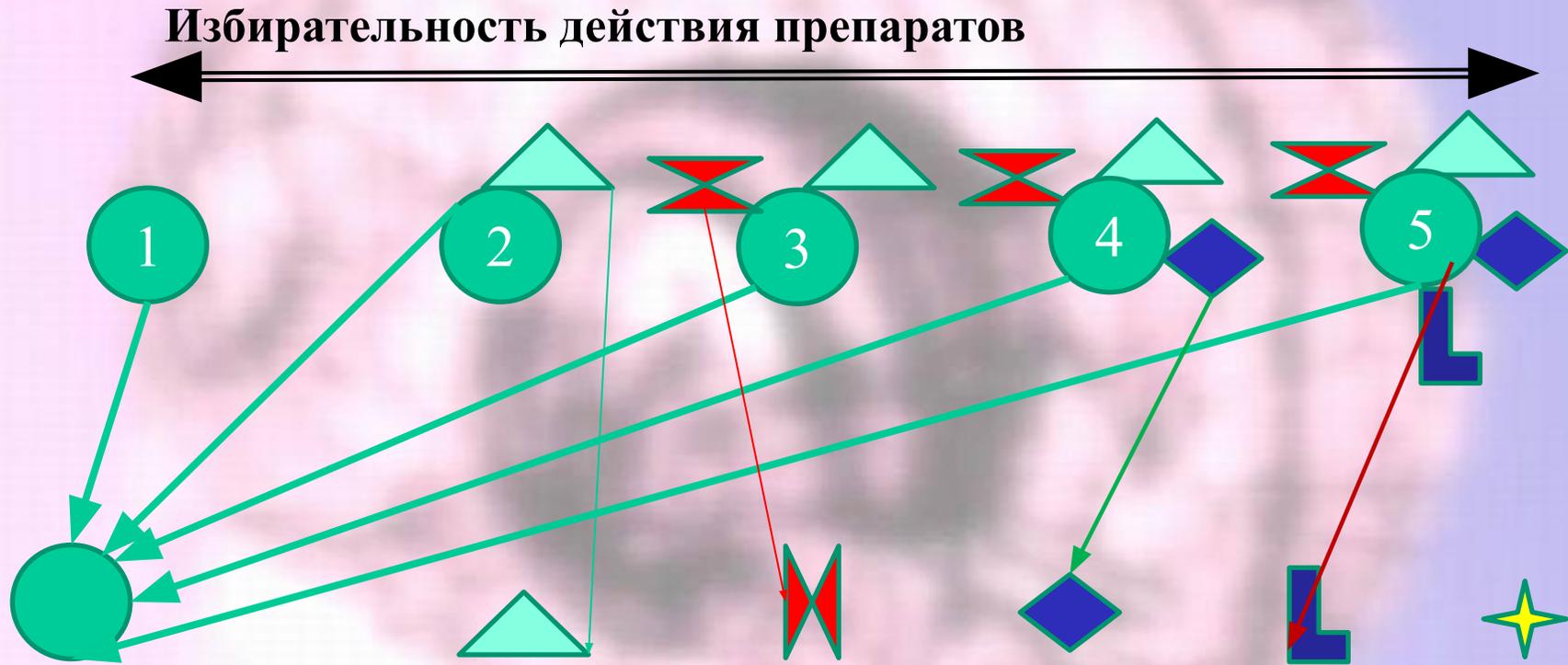
Рецепторы и аффинитет/плотность связывания препаратов



Число молекул и аффинитет



Молекулы препаратов и молекулы рецепторов (множественное действие)



**Поличувствительность нейронов
при вариативности плотности распределения
рецепторов**

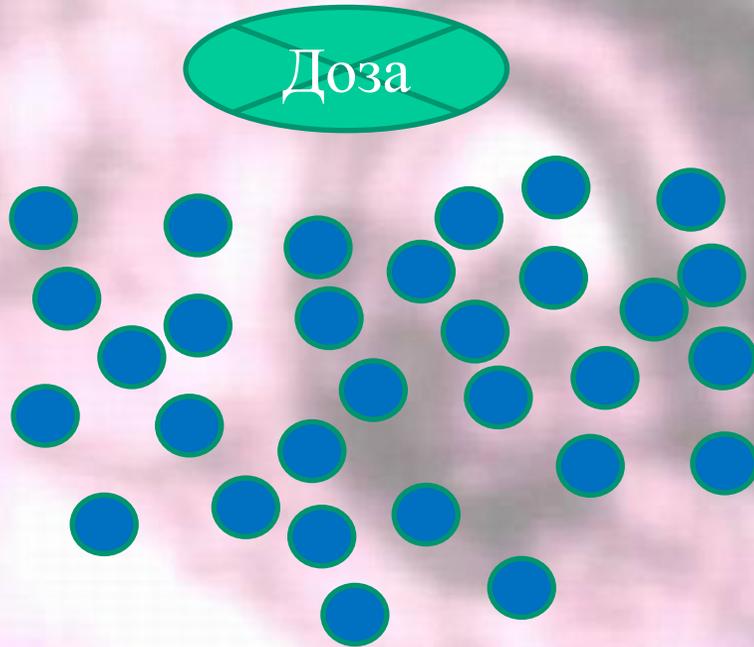
Эффективность антипсихотиков

(доза-число молекул-

равноэффективность):

$$N = \text{доза} / M \times 6,02 \times 10^{23}$$

Число молекул



	Моль
пропазин	229.11
алимемазин	298.15
оланзапин	312.14
хлорпротиксен	315.08
хлорпромазин	318.09
клозапин	326.82
тизерцин	328.16
сульпирид	341.14
амисульприд	369.17
галоперидол	375.14
кветиапин	383.51
зулопентиксол	400.14
рифлуоперазин	407.16
рисперидон	410.48
зипрасидон	412.11
сертиндол	440.18
арипиразол	462.41

Сульпирид

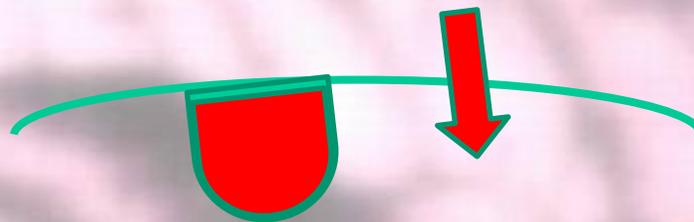
R= - 0.44

R=0.99

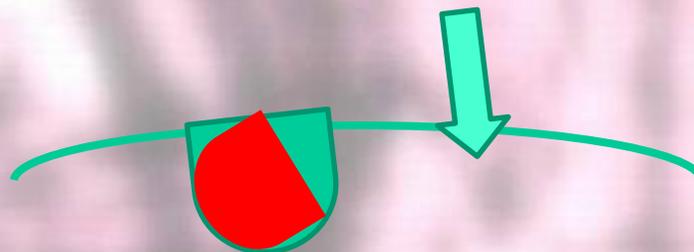
Д
2

Избирательная активность D_2 антагониста (эквипотенциальность и внутренняя активность):

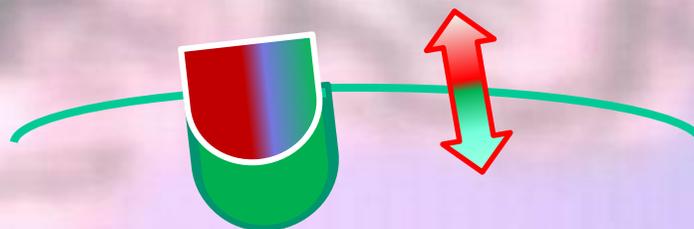
Галоперидол
(молчащий, конкурентный
и полный/частичный)



Сульпирид
(комплементарно/
некомплементарно)

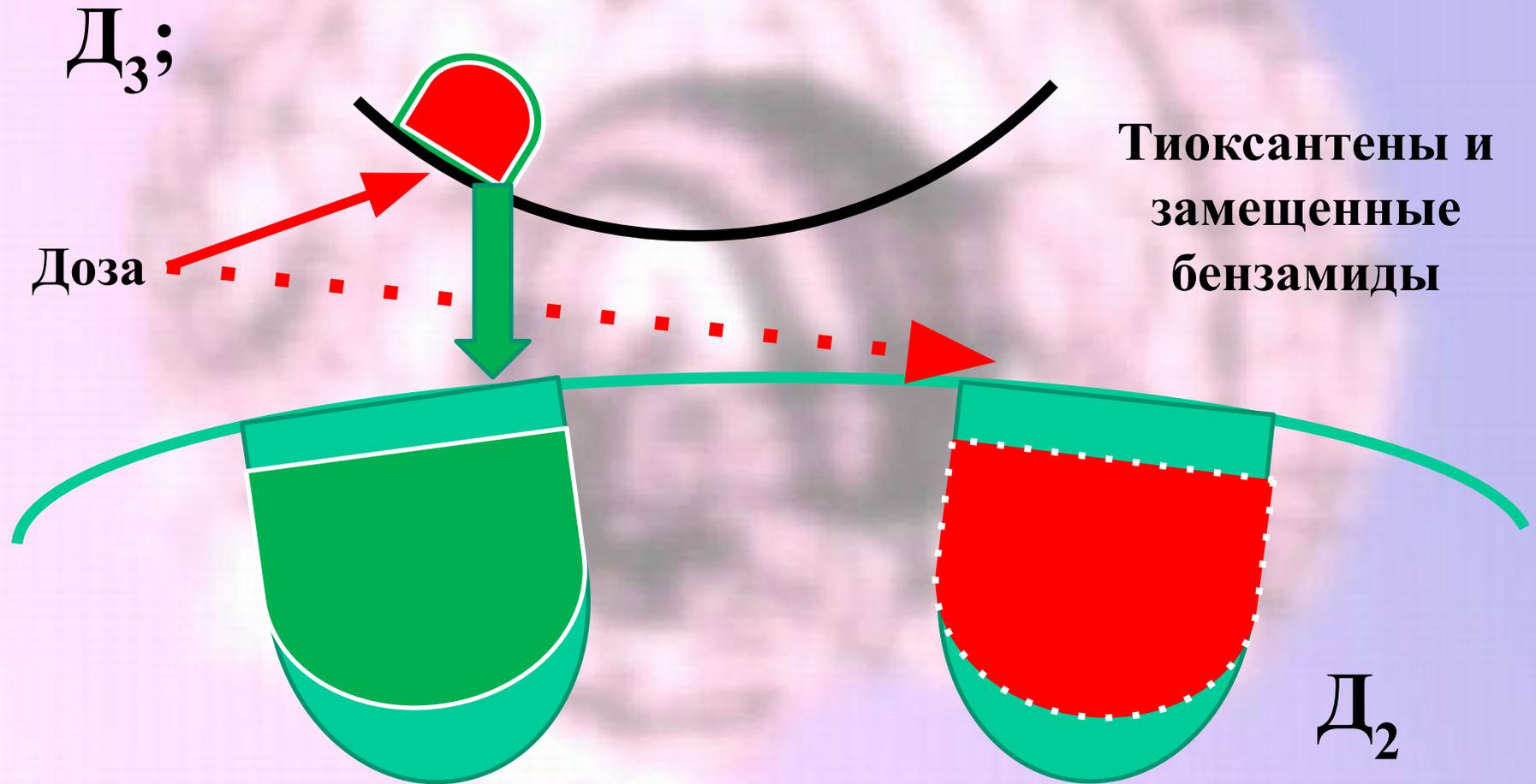


Арипипразол
(внутренняя агонистическая
активность)

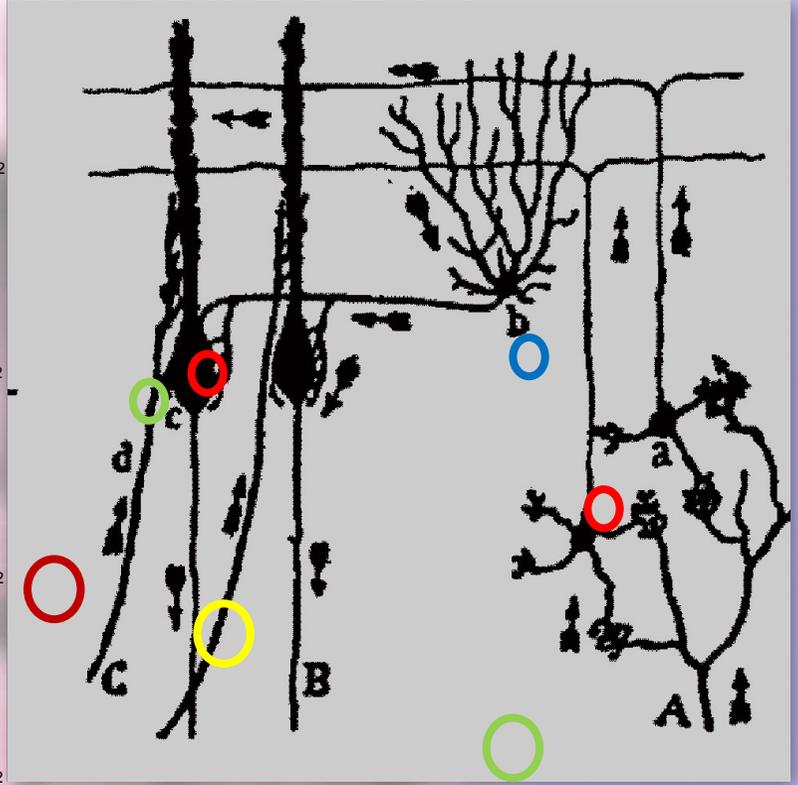
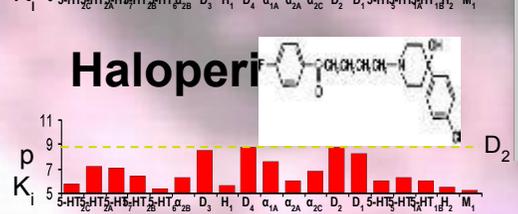
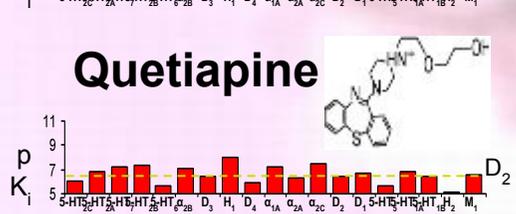
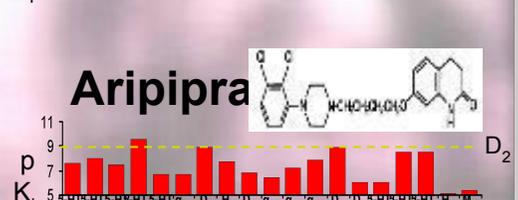
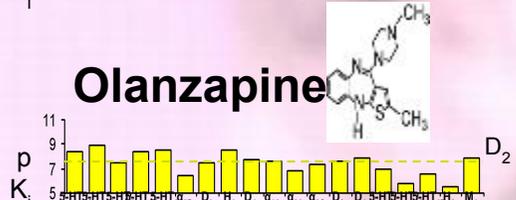
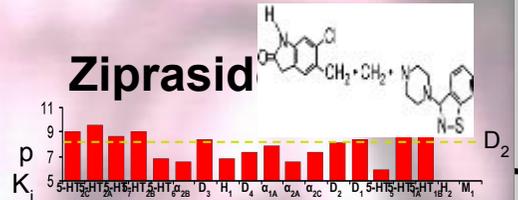
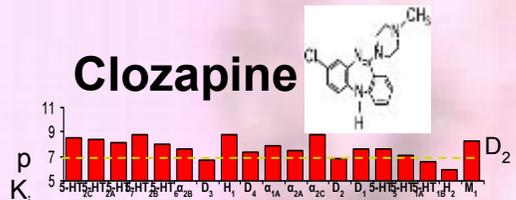
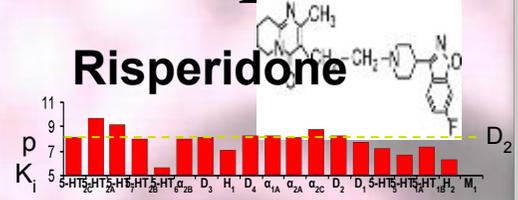
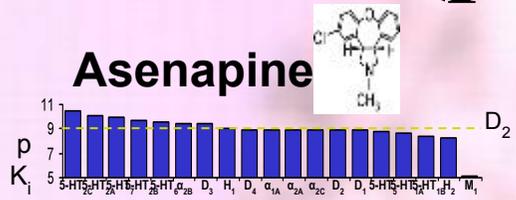


Нейрометаболическая активность
при участии вторичных реакций ЦАМФ

Пресинаптическое действие антагониста (доза-эффект):



Множественное действие антипсихотиков (равноэффективность?)



Заключение:

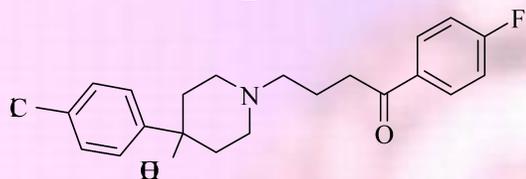
- Антипсихотики, единственный класс психотропных препаратов **антагонистического** действия, подавляющий все формы видосохраняющего поведения;
- Профиль психотропного действия препаратов определяется **мультирецепторной** активностью и вариативностью показателей (аффинитета и свойств лиганд-рецепторного комплекса);
- Прямое, блокирующее действие антипсихотиков и развитие эффекта (лекарственной резистентность) ограничены **эндогенными нейрохимическими** механизмами, определяющими развитие нарушений.

Фармакокинетика препаратов и развитие психотропного эффекта

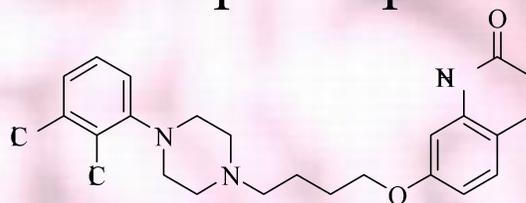
- Концентрация препаратов в плазме крови и достижение неспецифического и специфического психотропного эффекта;**
- Адекватность доз - $2/3$ от максимальной достаточно для оценки эффективности и резистентности;**
- Адекватность времени назначения психотропного средства**

Антипсихотики - выраженные лиганды дофаминовых рецепторов

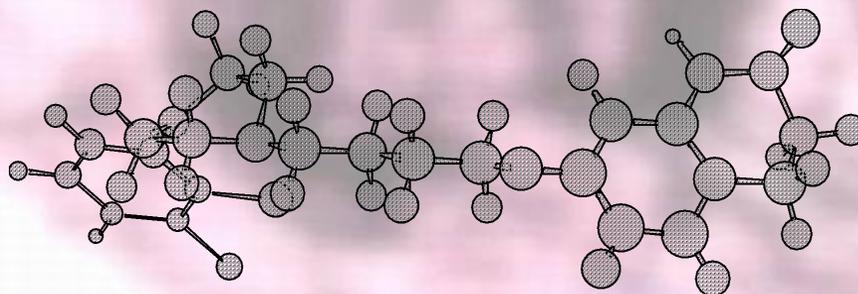
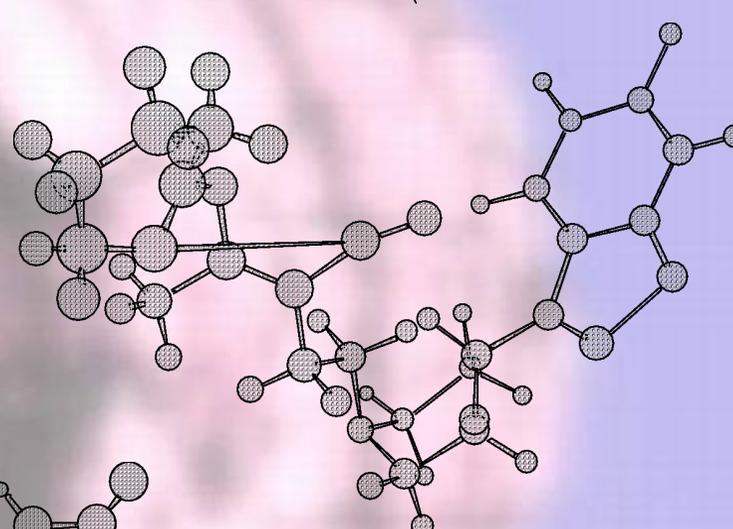
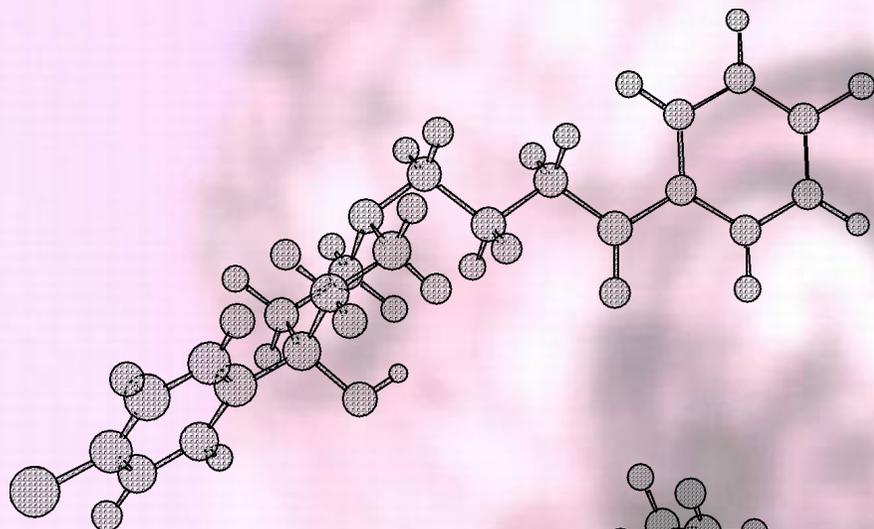
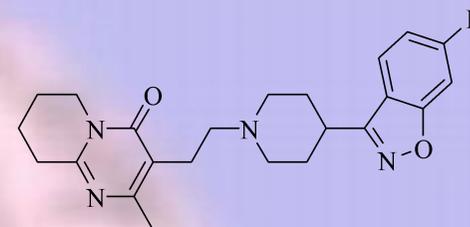
Галоперидол



Арипипразол



Рisperидон



$C_{21}H_{23}ClFNO_2$

Моль:375,14

$C_{24}H_{29}Cl_2N_3O_2$

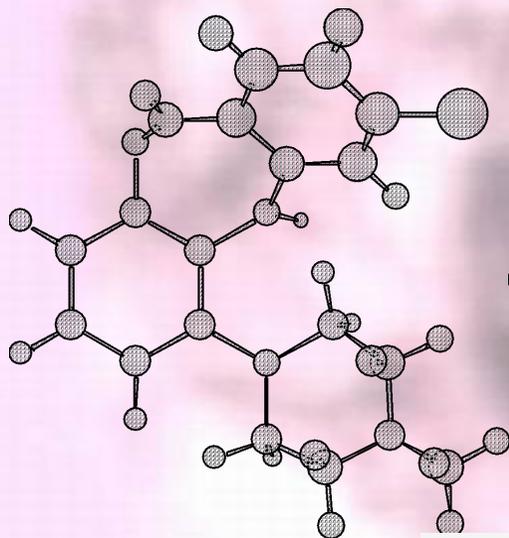
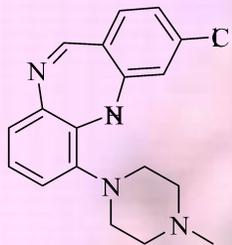
Моль:462,41

$C_{22}H_{26}FN_4O_2$

Моль:410,48

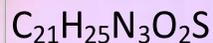
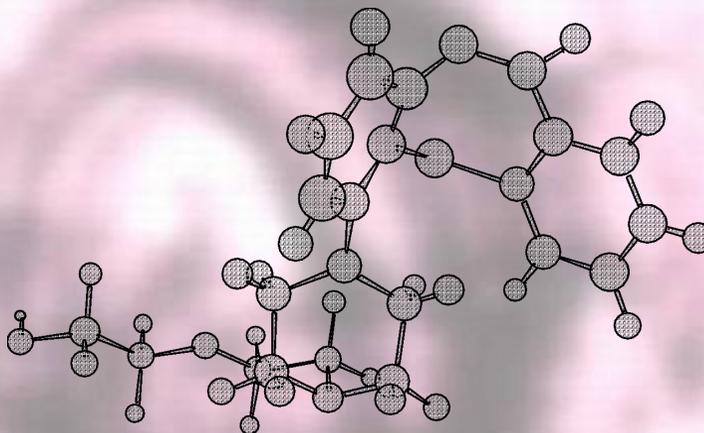
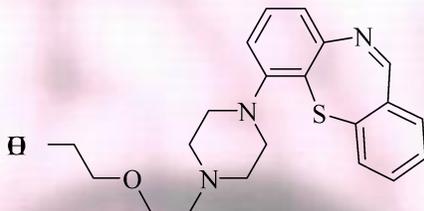
Антипсихотики с мультилигандными свойствами

Клозапин



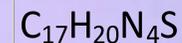
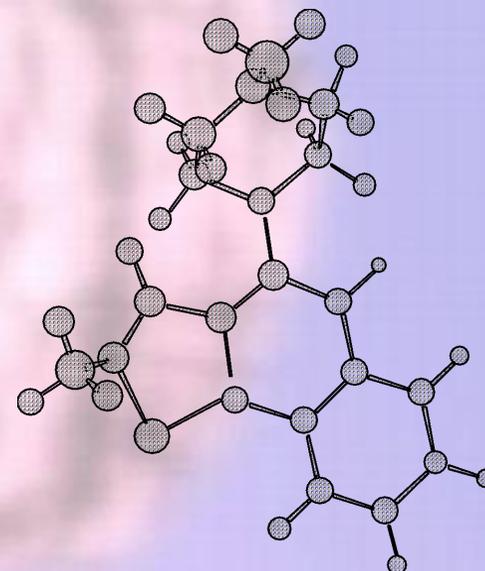
Моль: 326,82

Кветиапин



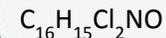
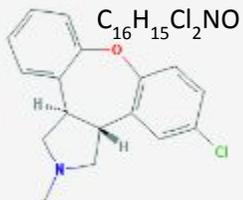
Моль: 383,51

Оланзапин



Моль: 312,14

Азенапин



Моль: 308,2

Этапы лекарственной терапии



Основные понятия фармакокинетики

Путь введения (биодоступность): через рот, п/кожно, в/мышечно, подъязычно, в/венно;

Поступление лекарств в организм (диффузия, облегченный и активный транспорт, связывание с белками крови и неактивных тканей);

Биотрансформация: пресистемная, системная (окислительная и синтетическая);

T_{max} – время достижения максимума C ;

Объем распределения – V_d ;

Равновесная концентрация: стабильная концентрация/доза;

Экскреция с мочой и желчью (энтерогепатическая циркуляция);

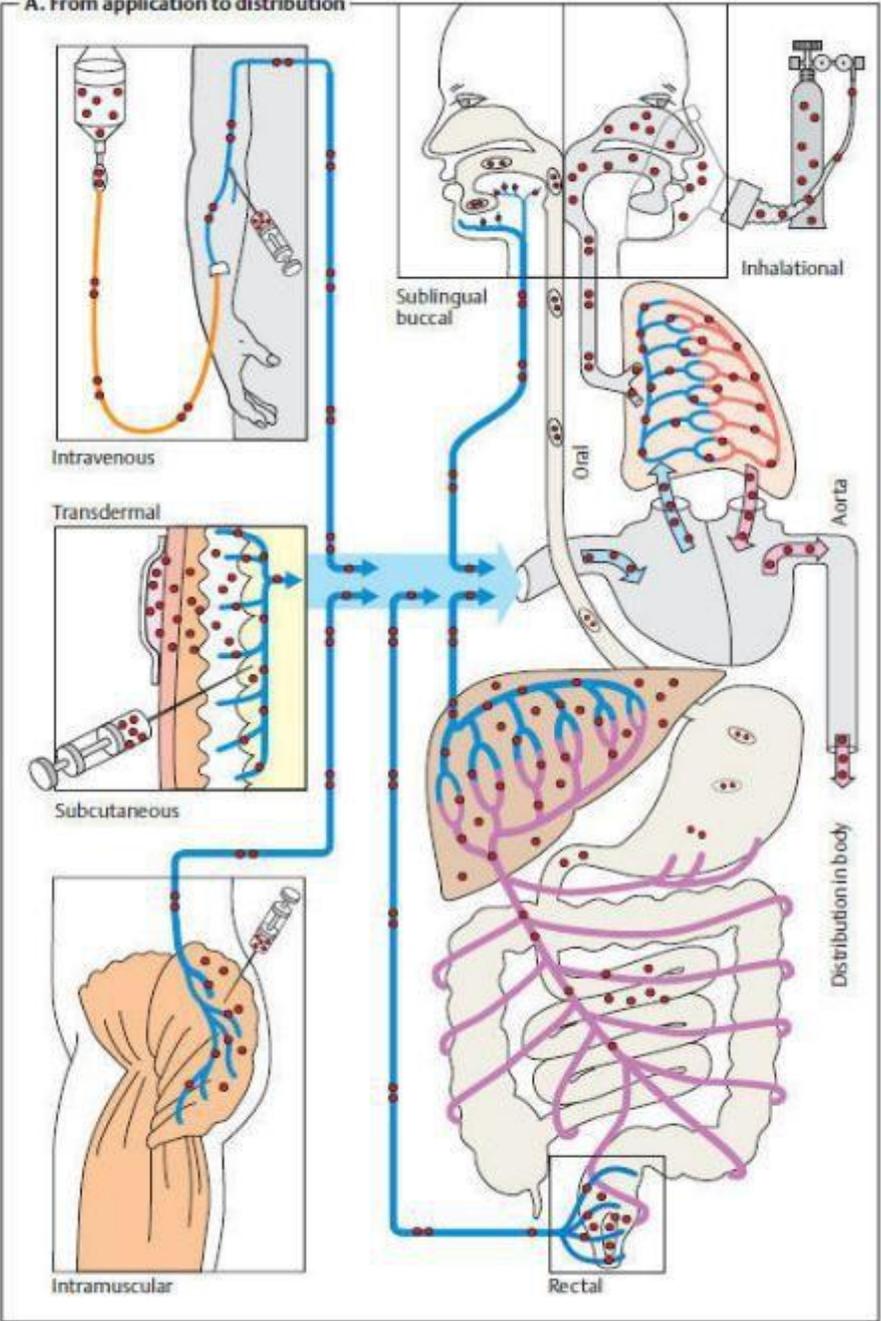
Общий клиренс - мл/мин (почечный+метаболический+печеночный);

Период полужизни и полупериод биологической активности;

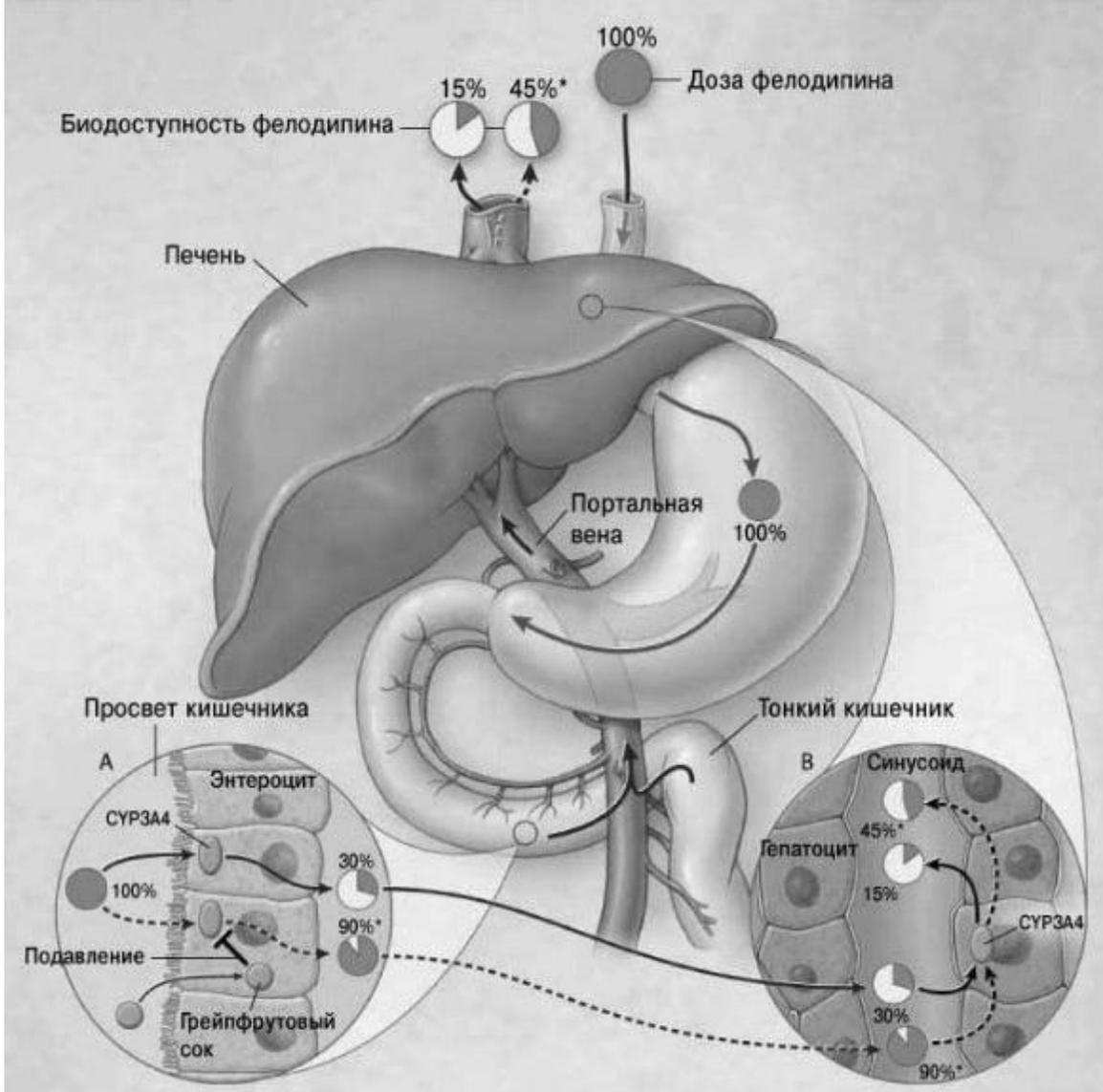
Биоэквивалентность аналогов одного лекарственного средства;

Знание параметров фармакокинетики может иметь особое значение при терапии противосудорожными, снотворными и транквилизаторами, а также для прогнозирования развития соматических осложнений психотерапии.

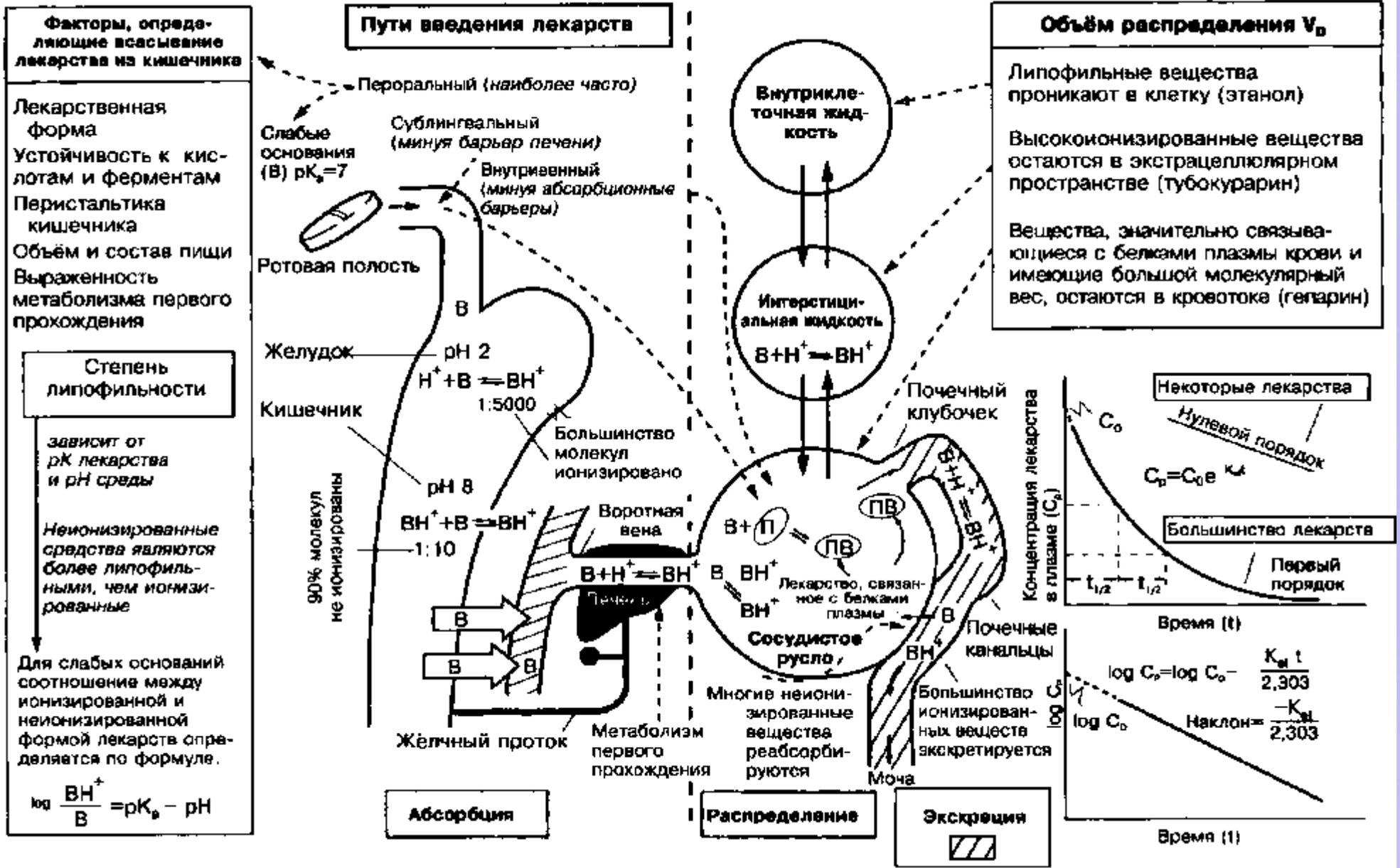
A. From application to distribution



Пути введения и биодоступность



Основные фармакокинетические характеристики



мкг/мл



Курение и фармакокинетика ПС

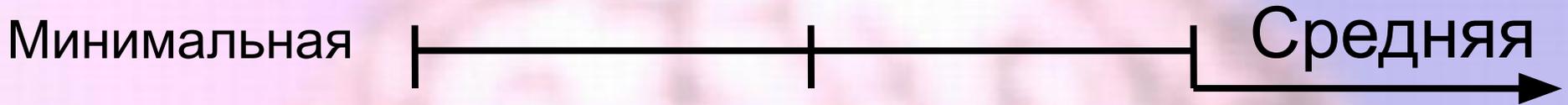
Психотропные ЛС, метаболизм которых ускоряется компонентами табачного дыма

Нейролептики	Антидепрессанты	Транквилизаторы
Галоперидол Клозапин Флуфеназин Хлорпромазин Хлопротиксен	Имипрамин Кломипрамин	Алпразолам Диазепам Лоразепам

Последовательные этапы проведения фармакотерапии психотропными препаратами



«Титрация» дозы



$(T_{1/2} \times 5) \times 1$

$(T_{1/2} \times 5) \times 2$

$(T_{1/2} \times 5) \times 3$

Равновесная концентрация = $T_{1/2} \times 5$



↓
Лекарственный нейрохимический
метаболизм

↓
Развитие специфического
лекарственного эффекта

=

Ремиссия



↓
Коррекция дозы

Побочные эффекты

- **Специфические**
(прогнозируемые, ожидаемые)
- **Желаемые**
- **Нежелательные**
- **Неспецифические**
(неожиданные, ожидаемые)
- **Нежелательные:**
аллергические
токсические

Отрицательная плацебореакция

Некомплаентность пациентов

Патогенез побочных эффектов

- Эффект фармакодинамики
- Передозировка или кумуляция
- Реактивные метаболиты
- Генетические особенности
- Аллергические реакции и псевдоаллергия
- Особенности длительного назначения (десенситизация, толерантность, зависимость)

Фармакодинамика прогнозируемых побочных эффектов

- **Антипсихотиков**
 - Антидофаминовые*
(психические, неврологические)
 - Антикатехоламинергические*
(вегетотропные)
 - Холинолитические*
(вегетотропные)
 - Метаболические*
- **Антидепрессантов**
 - Серотониновые*
(психические, неврологические, периферические)
 - Катехоламинергические*
(вегетотропные)
 - Холинолитические*
(вегетотропные)
 - Метаболические*

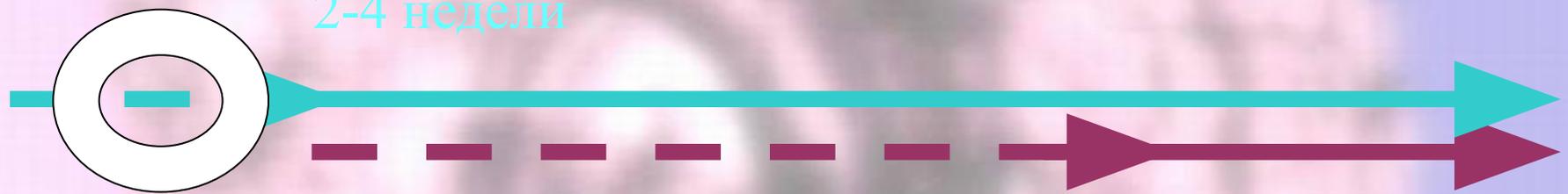
Отрицательное влияние на плод

- *Эмбриотоксический эффект* (барбитураты, антиметаболиты, салицилаты, сульфаниламиды)
- *Тератогенез 3-10 нед.:*
 - А. Андрогены, антифолаты, диэтилстильбэстрол
 - Б. Противозепилептические, барбитураты, цитостатики
 - В. Бензодиазепины, трициклические АД, фенотиазины, антибиотики, антивитамины К
- *Фетотоксические эффекты* (аминогликозиды, бензодиазепины, барбитураты, салицилаты, этанол и т.п.)

Соотношение базовой и адьювантной терапии при использовании антидепрессантов и антипсихотиков

- Антидепрессанты

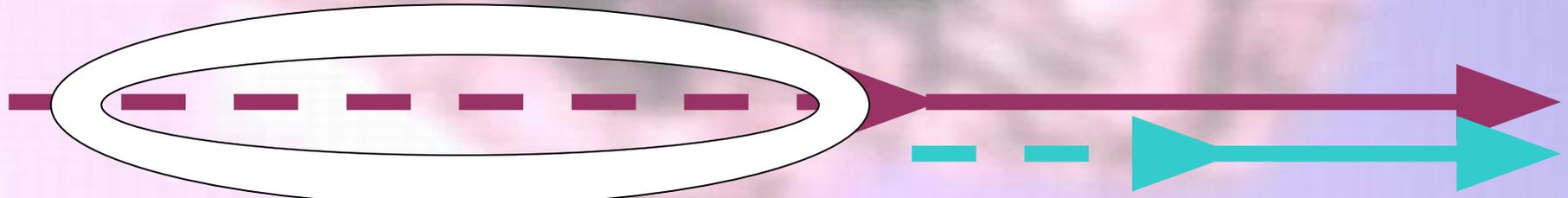
2-4 недели



Базовая терапия

- Антипсихотики

6-8 недель



Общие принципы рационального применения психотропных препаратов:

- Использовать **известные** препараты;
- Не спешить с назначением и применять по **абсолютным** показаниям;
- Замену одного препарата другим осуществлять в соответствии с известными **механизмами** действия веществ;
- Прибегать к проведению **комбинированной** терапии следует после проверки всех возможных вариантов монотерапии;
- Отмену препаратов проводить в соответствии с правилами отмены средств, применяемых **длительное** время;

Оценка эффективности проводится с учетом: качества "старых/новых" препаратов, возраста больного, "возраста" болезни, лекарственного анамнеза, а также специфического и неспецифического действия

Понятие лекарственного нейрохимического гомеостаза и развитие эффектов препаратов



Быстрые/неспецифические

Отдаленные/
специфические



Фармакодинамика-

миметики/агоники;

Потенцирование – толерантность,
истощение;

Химическая деафферентация –
сенсibilизация денервированной
структуры;

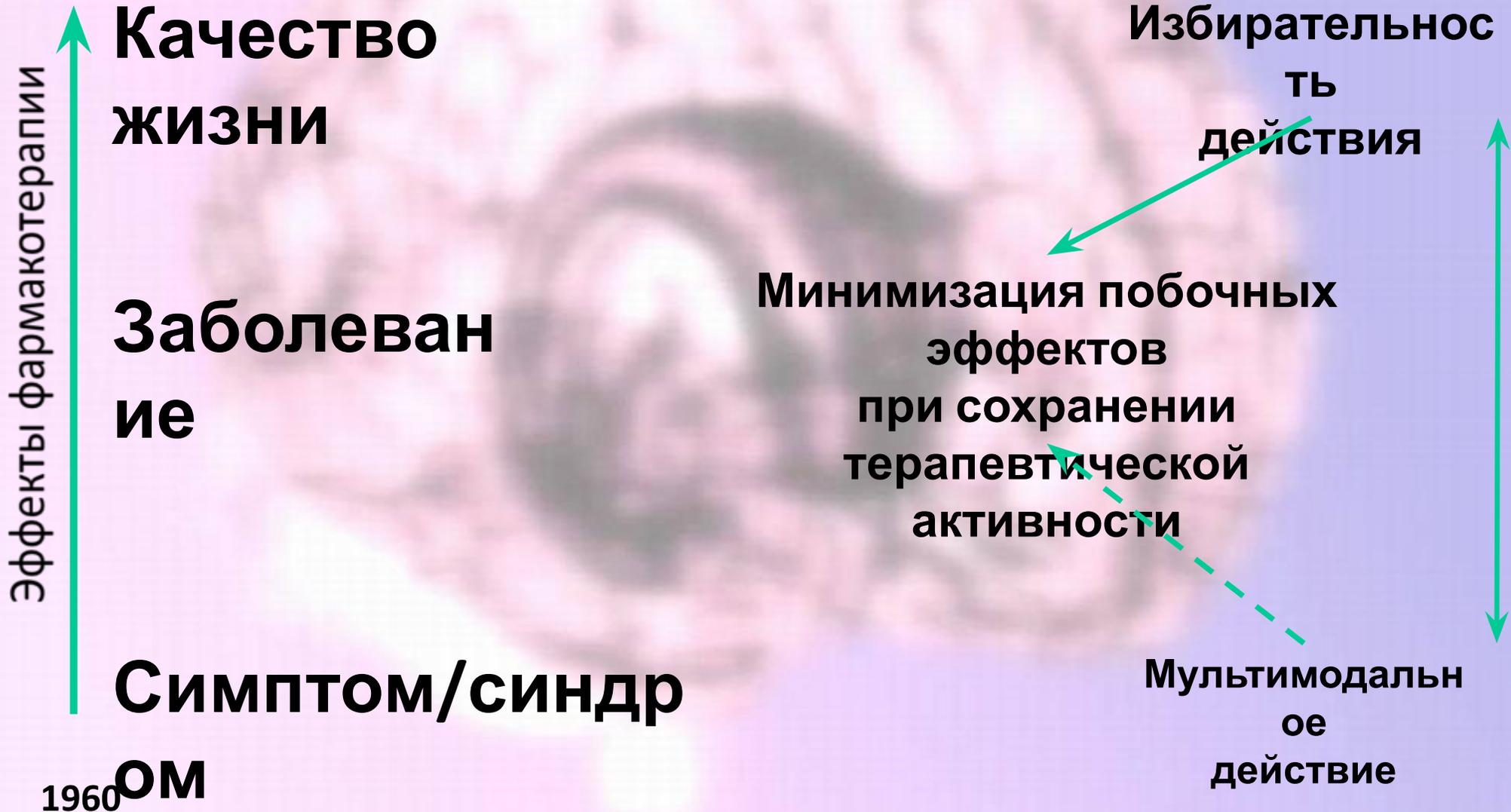
Препараты меняют
чувствительность нейрона при
передаче импульса в

детерминированных сетях в
зависимости от широты и
избирательности действия;

Фармакокинетика: РКП Эффекты,
обусловленные длительным
приемом препаратов $-(T=1/2 * 5)$;

Прогресс фармакотерапии/фармакологии

1995





К преодолению лекарственной резистентности

Авруцкий Г.Я. и А.А.Недува выделили 4 группы терапевтической резистентности при психических заболеваниях:

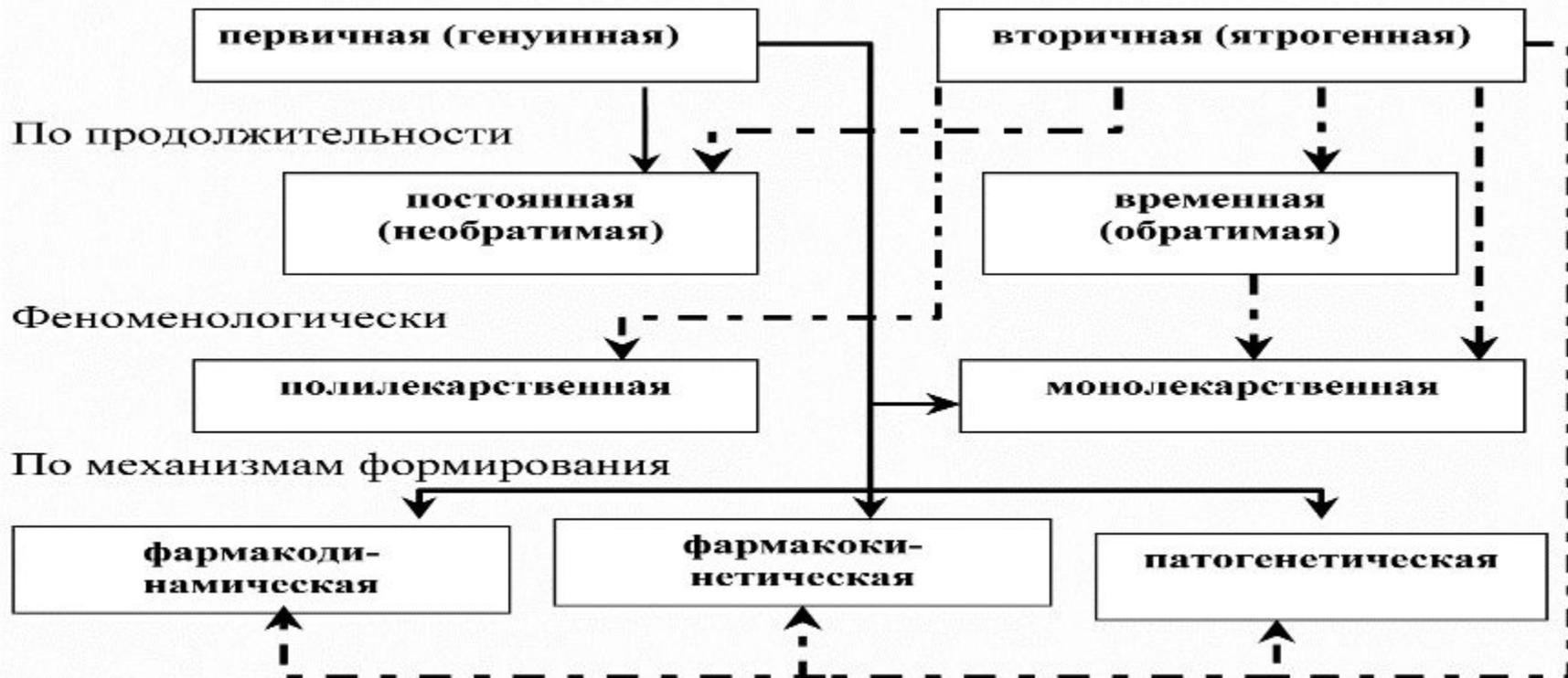
- 1) обусловленная клиническим фактором (прогнозируется плохая курабельность) - 3%;
- 2) обусловленная терапевтическими факторами – 13%;
- 3) обусловленная как клиническими, так и терапевтическими факторами – 16%;
- 4) идиопатическая резистентность с невыявленными факторами – 12%.

Дополнительно:

- 5) псевдорезистентность – 42%;

отрицательная резистентность – неадекватное применение препаратов???

По причинам возникновения



Лекарственная резистентность, связанная с изменением механизма действия препарата

- ◆ **вторичная десенситизация рецепторов (толерантность)**
- ◆ **вторичная гиперсенсibiliзация (поздняя дискинезия)**
- ◆ **первичны генетические аномалии в структуре рецепторов (БДП-рецептор)**

Лекарственная резистентность, связанная с особенностями фармакокинетики препарата

- ◆ **первичная или вторичная, проявляется при монотерапии**
- ◆ **вторичная, связанная с политерапией**

Лекарственная резистентность, связанная с этапами патогенеза психического расстройства

- ◆ **обратимая - на ранних стадиях формирования УПС (функциональные перестройки иерархии структур ЦНС)**
 - ◆ **необратимая - по завершении формирования УПС (дефект при шизофрении)**

Основные пути преодоления лекарственной резистентности:

Дестабилизация УПС

- ◆ **ЭСТ;**
- ◆ **коматозная терапия (атропин, инсулин);**
- ◆ **плазмаферез;**
- ◆ **гемосорбция;**
- ◆ **"полярные назначения";**
- ◆ **"отмены";**
- ◆ **"зигзаги";**

"Фармакокинетическая форма" ЛР

- ◆ **смена пути введения препарата;**
- ◆ **переход на "новый" препарат;**
- ◆ **переход на монотерапию;**

"Фармакодинамическая форма" ЛР

- ◆ **переход на "новый" препарат?**

Понятие резистентности:

- Первичная (начальная) – резистентность у лиц, ранее не принимавших препараты;
- Вторичная (приобретенная) – развившаяся во время лечения у лиц с исходным терапевтическим ответом;
- Монорезистентность, полирезистентность, множественная резистентность



Взаимодействие ПУНМ и ЛНГ – новое качество?



Активные методы преодоления терпаевтической резистентности

- Манфред Закель
1934г;
- Ласло Медуна
1934-1937г;
- Уго Черлетти, Люцио
Бини 1938г;
- Гипогликемические
комы
- Камфора – коразол;
- ЭСТ

Точки наложения электродов

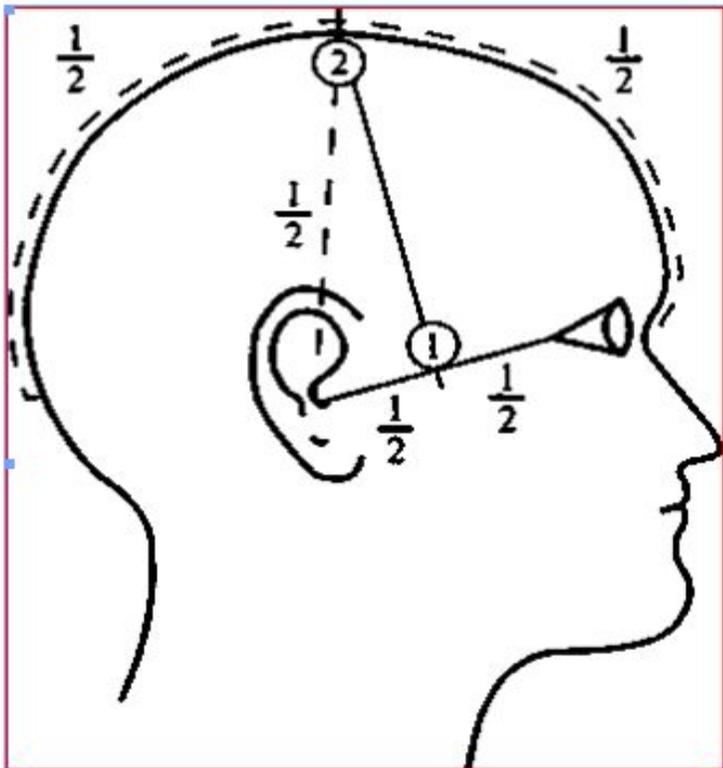


Рис. 21. Точки наложения электродов при БЭСТ и УЭСТ

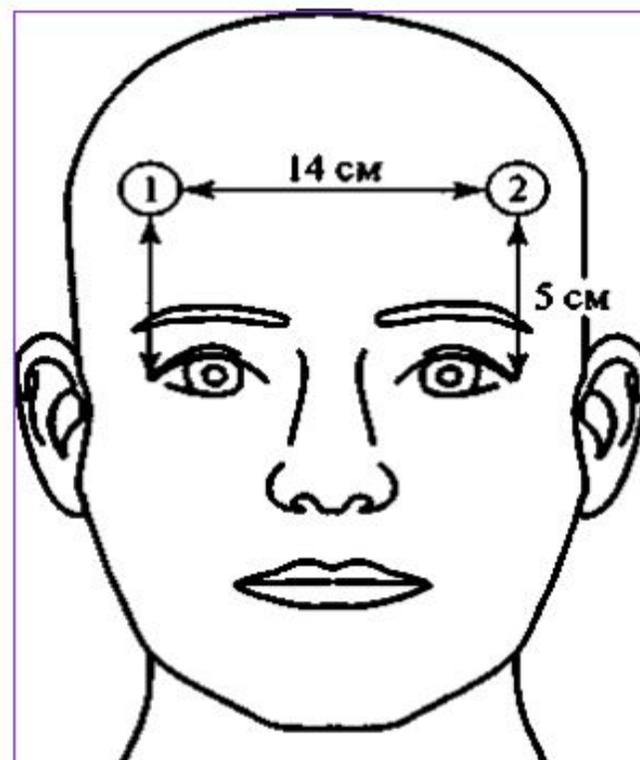


Рис. 22. Точки наложения электродов при симметричной бифронтальной ЭСТ

ЭСТ ХАРАКТЕРИСТИКА

Сила тока I 550 мА \pm 20 %

Сила тока II 850 мА \pm 20 %

Форма импульса униполярный прямоугольный

Длительность импульса $1,5 \pm 0,5$ мс

Максимальное разрешенное число импульсов 260

Длительность периода (t) в режиме «частые импульсы» $25 + 3$ мс

Длительность периода (T) в режиме «редкие импульсы» 37 ± 3 мс

При межэлектродном сопротивлении тканей головы $R = 300 \pm 150$ Ом

Соответствует общему заряду в кулонах

$214,5 \text{ мК} \pm 53\%$ (для тока I) т. е. 1,5 мс действует ток и 23,5 мс длится пауза

$331,5 \text{ мК} + 53 \%$ (для тока II) т. е. 1,5 мс действует ток и 35,5 мс длится пауза

Выводы:

- состояние психической патологии определяется нейрохимией в детерминированных нейрональных сетях и интернейронах «свободных модулей»;
- пластические функции и адаптивность реакций играют равную роль в развитии психических нарушений, «выздоровлении» и формировании резистентных состояний;
- лекарственная резистентность – комбинированное состояние УНПГ и ЛМ
- Известные пути преодоления резистентности связаны с выбором фармакотерапевтических стратегий, учитывающих фармакодинамику и фармакокинетику ЛС

Фармакологическое сопровождение ЭСТ

- Премедикация;
- Процесс;
- Последствия

Список рекомендуемой литературы:

I Раздел (нейрохимия и нейрофизиология)

1. Шеперд Г. Введение в нейробиологию.- М.,Мир,1987.-т.1, т.2.
2. Бехтерева Н.П. // Механизмы деятельности мозга человека. Часть I. Нейрофизиология человека.- Руководство по физиологии, Л.: Наука, 1988. — 677 с. (Основы современной физиологии).
3. Николлс Д., Мартин Р., Валлас Б, Фукс П. От нейрона к мозгу / Пер. с англ. П.М.Балабана, Р.о. Гиниатулина.-Москва, Едиториал УРСС.-2003.-672 с.
4. Эдельман Дж., Маунткасл В. Разумный мозг / Пер. с англ.Под ред. и с предисл. Е. Н. Соколова. М.: Мир, 1981. — 135 с.
5. Хухо Ф.// Нейрохимия.Основы и принципыю-М.,Мир,1990.-269с.

II Раздел (фармакология и фармакотерапия):

1. Stahl S.M. Neuroscientific basis and practical application, Cambridge Universisty Press, 2013, 608p.
2. Авруцкий Г. Я., Недува Лечение психически больных. — М. : Медицина, 1988. — 525 с.
3. Наркология: национальное руководство / под редакцией Н.Н.Иванца, И.П.Анохиной, М.А.Винниковой.- М., ГЭОТАР-Меедиа, 2008, 720с.
4. Психиатрия. Национальное руководство. Под ред. Т.Б.Дмитриевой, В.Н.Краснова, Н.Г.Незнанова и др., М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009
5. Ф.Бочнер, Дж. Аллардайс, Д.Эймс и др.,Психотропные средства(справочник практикующего врача) перевод с англ. А.Н.Редькин, Научн. htl hes/ изд. Ю.А.Александровский.- М., Литтерра, 2004.-296с.
6. Рациональная фармакотерапия в психиатрической практике (руководство для практикующих врачей). Под общей редакцией чл.-кор. РАМН Ю.А.Александровского, проф. Н.Г.Незнанова.- М.: Литтерра, 2014.-1080с.