

**Зависимость характера ПТГ при 2-м обследовании
от уровня гликемии через 1 ч после нагрузки глюкозой
при 1-м обследовании**

Содержание глюкозы в крови через 1 ч при 1-м обследовании	Количество сопоставлений	Распределение по типам ПТГ при 2-м обследовании, %		
		нормальный	сомнительный	диабетиче- ский
Менее 7,8 ммоль/л . . .	594	70,2 ± 1,9	24,1 ± 1,8	5,7 ± 1,0
7,8 ммоль/л и выше . . .	192	53,6 ± 3,7	30,7 ± 3,3	15,6 ± 2,6
<i>P</i>		< 0,01	< 0,05	< 0,01

и выше, при втором обследовании нормальная толерантность выявлялась в 53,3%, а при уровне менее 6,1 ммоль/л — в 70,2%. Частота нарушений ПТГ диабетического типа составляла соответственно 13,6% и 6,5%.

Таким образом, превышение найденных нами значений гликемии (через 1 ч после нагрузки глюкозой — 7,8 ммоль/л и через 2 ч — 6,1 ммоль/л) следует рассматривать как прогностически неблагоприятный признак. Превышение одного (любого) из этих уровней достоверно повышает вероятность выявления в будущем нарушения ПТГ как сомнительного, так и диабетического типов. Одновременно с этим снижается вероятность сохранения нормальной ПТГ. Сочетание же уровней гликемии, превышающих найденные границы и через 1, и через 2 ч, снижает вероятность повторения нормальной ПТГ до 50% и повышает вероятность появления нарушений ПТГ диабетического типа до 17—20%.

Найденная нами граница нормогликемии согласуется с установленным В. Г. Барановым (1938) пределом нормального содержания глюкозы в крови в течение суток у здорового человека.

В связи с достоверностью прогностического значения указанных уровней целесообразно обозначить их как критические уровни, отделяющие группу лиц с низким риском возникновения нарушений ПТГ в будущем от группы повышенного риска. Гликемию же через 1 ч после нагрузки глюкозой от 7,8 до 9,9 ммоль/л и через 2 ч от 6,1 до 7,2 ммоль/л следует, вероятно, отнести к зонам риска в отношении сахарного диабета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В. Г. Клин. мед., 1938, 12.—2. Конради Л. И., Матвеева О. Ф. Пробл. эндокринолог., 1977, 2.—3. Ситникова А. М. а) Сов. мед., 1969, 1; б) Пробл. эндокринолог., 1976, 6.—4. Fajans S., Floyd J., Conn J., Sumer P. In: Early diabetes of adolescents and young adults. Ed. Camerini-Davalos a. Cole. 1970, New-York, London.—5. O' Sullivan J. Ibid.—6. O' Sullivan J., Mahan C. Diabetes, 1971, 20, 12.—7. Sasaki A., Horindi N. J. Chron. Dis., 1976, 29, 2.

Поступила 6 января 1981 г.

УДК 616.819.6—08:615.03

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПСИХОТРОПНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

И. Е. Зимакова, А. М. Карнов, С. В. Киришин

Кафедра фармакологии (зав. — проф. И. В. Заиконникова), кафедра психиатрии (зав. — доц. Д. М. Менделевич) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С. В. Курашова

От 6 до 12% населения экономически развитых стран страдает различными психическими расстройствами, более 80% из которых являют собой пограничные формы нервно-психической патологии [2]. К ним относятся те психопатологические состояния, которые проявляются симптомами тревоги и страха, повышенной утомляемости и истощаемости, повышенной раздражительности, тревожной мнительности, пониженного настроения, навязчивостями, сенестопатиями, ипохондрией, бессонницей, вегетативными расстройствами. Эти психические нарушения наблюдаются как при психи-

ческих заболеваниях — неврозах, психопатиях, вялотекущей шизофрении, так и при неврозоподобных и психопатоподобных состояниях, возникающих на почве соматических заболеваний [12]. Патогенез пограничных состояний до конца не изучен, но принципиальное представление о том, что в происхождении их в диалектическом единстве сочетаются психогенные (социогенные) и биологические (конституциональные, генетические, экзогенные) факторы, утвердилось в отечественной литературе. Общепринятым является положение, что лечение больных с пограничными состояниями должно быть комплексным — сочетать психо- и фармакотерапию [2, 3]. Психотерапия адресуется к психогенным звеньям патогенеза, фармакотерапия — к биологическим.

Среди психотропных препаратов наибольшее терапевтическое влияние на психопатологические расстройства пограничного уровня оказывают транквилизаторы. Их глобальной клинической характеристикой является способность снижать эмоциональные переживания и аффективную насыщенность невротических расстройств [3]. Противотревожный эффект транквилизаторов является основным, определяющим в их способности воздействовать на состояние больного в целом [3], а транквилизаторы бенздиазеинового ряда, которых известно более 100, различаются между собой только силой противотревожной активности. Психопатологическая симптоматика независимо от применяемого транквилизатора редуцируется в одном и том же порядке: бессонница — тревога — раздражительность — повышенная утомляемость — ипохондрические расстройства — пониженное настроение — навязчивость [14]. Качественные различия в действии транквилизаторов определяются иными видами фармакологической активности — миорелаксантным, снотворным, вегето- и вазотропным.

Фармакологический механизм психотропного действия транквилизаторов связывают с их влиянием на нейромедиаторные процессы в центральной нервной системе. Наиболее изучены механизмы действия транквилизаторов бенздиазеинового ряда. Установлено, что на холин- и норадреналинергические системы их влияние незначительно, а на дофаминергические — отсутствует; действие их на серотонинергические системы состоит в снижении активности, уменьшении синтеза и кругооборота нейромедиатора [22]. Важную роль в механизме действия транквилизаторов отводят их влиянию на систему гамма-аминомасляной кислоты [17]. Бенздиазепины вызывают уменьшение активности ГАМК-трансаминазы — фермента, разрушающего тормозной медиатор, и снижают скорость оборота ГАМК [23]. Местом приложения действия транквилизаторов являются специфические рецепторные структуры, обладающие высоким сродством к группировке 1,4-бенздиазепина и обнаруженные в различных отделах ЦНС [23]. Бенздиазеиновые рецепторы, представляющие собой стереоспецифические мембранные белки, локализованы в ГАМК-ергических синапсах и являются частью комплекса, включающего ГАМК-рецептор и механизм переноса иона хлора, связанный с рецептором ГАМК. Оккупируя свой специфический рецептор, бенздиазепины повышают чувствительность рецептора гамма-аминомасляной кислоты [19]. Поскольку в нервной системе имеются специфические бенздиазеиновые рецепторы, то должны быть и эндогенные вещества, «предназначенные» для взаимодействия с этими рецепторами, т. е. эндогенные лиганды. В настоящее время обнаружено, что ряд веществ способен влиять на бенздиазеиновый рецептор, оказывая действие, сходное с действием диазепамов. К ним относятся инозин, гипоксантин, никотинамид, аденозин и его производные [19]. Однако точная идентификация эндогенного противотревожного средства еще не достигнута и остается делом будущего.

Психофармакотерапия симпто- и синдромотропна. Клиническая картина психопатологического состояния и индивидуальные особенности организма больного определяют выбор препарата, его дозу и длительность приема [2]. Психопатологическая структура пограничных состояний обычно бывает сложной. Она включает в себя «базовые» компоненты, свойственные большинству невротических состояний, — повышенную аффективную насыщенность переживаний, чувство тревоги и страха, завершенность личности переживаниями. На этом общевевротическом фоне развиваются индивидуальные картины гипер- и гипостенических, навязчивых, депрессивных и других состояний. Подбор препаратов осуществляется с учетом как индивидуальной клинической картины заболевания у данного больного, так и индивидуального спектра психотропной активности препарата [10].

В фармакотерапии пограничных состояний применяются транквилизаторы, малые нейролептики — меллерил, терален, неулептин; антидепрессанты — нуредаль, мелипрамин, амитриптилин, азафен, пиразидол; ноотропы — аминалон, пирацетам, пиритидол; стимуляторы — сиднокарб, сиднофен [5, 18, 24]. При преобладании в клинической картине болезни гиперстенических симптомов в виде проявлений повышенной эмоциональной возбудимости, раздражительности, вспыльчивости, аффективной

насыщенности всех переживаний, чувства тревоги и страха требуется назначение препаратов с выраженным анксиолитическим (противотревожным) и седативным действием: транквилизаторов феназепама, нитразепама, диазепама (седуксена), хлордиазепоксида (элениума), лоразепама; нейролептиков соннапакса, тералена, лептрила. Под влиянием этих препаратов восстанавливается пропорциональность и адекватность между силой психогенного воздействия и интенсивностью эмоционального реагирования на него. Улучшается засыпание и глубина ночного сна [7, 10]. Степень выраженности болезненных симптомов уменьшается вплоть до полного их исчезновения при неврозах. Если же указанные симптомы — стабильные черты характера, например при психопатиях, то под влиянием лечения устраняется только та «прибавка» в степени их выраженности, которая развилась в состоянии декомпенсации. Черты характера, личность под влиянием фармакотерапии не меняются. При преобладании в клинической картине болезни симптомов гипостенического круга (вялости, пассивности, подавленности, заторможенности, неуверенности в себе, повышенной утомляемости и истощаемости) фармакотерапия должна быть комплексной — включать транквилизаторы, ноотропы и стимуляторы. Из транквилизаторов рекомендуется триоксазин, рудотель, диазепам. По нашему мнению, более всего показан мебикар. Он не дает явлений вялости и сонливости, мышечной слабости, усугубляющих гипостению, оказывает выраженное нормализующее действие на состояние эмоциональной сферы, позволяет сохранить и улучшить работоспособность, сконцентрировать внимание, отвлечься от болезненных переживаний [2, 6, 13]. Поскольку снотворного эффекта у мебикара нет, на ночь целесообразно назначать нитразепам или феназепам. На «энергетический» компонент астенических состояний действуют ноотропы — ноотропил, аминалон и пиридитол. Эти препараты улучшают обменные процессы в клетках головного мозга, что клинически проявляется улучшением памяти и внимания, увеличением волевой активности, продуктивности умственной деятельности [1, 9, 20a]. Психостимуляторы — сиднокарб, сиднофен — следует принимать с осторожностью. Они могут вызвать гиперстенические симптомы: повышенную раздражительность и вспыльчивость. После их кратковременного стимулирующего действия развивается еще более глубокая астения. Для легкой стимуляции рекомендуется в первой половине дня назначать препараты женьшеня, заманихи, элеутерококка, сапарал [2].

При синдроме навязчивостей выбор медикамента основывается на структуре синдрома. В частности, он зависит от гипо- и гиперстенического фона, на котором развивается обсессивно-фобическое состояние [2]. Навязчивости обычно резистентны к лечению и имеют склонность к затяжному течению, поэтому для их фармакотерапии лучше использовать транквилизаторы с более сильным общим действием — феназепам, диазепам, хлордиазепоксид, мебикар. Терапия должна быть достаточно интенсивной для того, чтобы остановить дальнейшее развитие болезни, а затем добиться ее регресса. Для интенсификации лечения рекомендуется применять диазепам внутривенно или внутримышечно. Чем более выражен аффективный компонент навязчивостей, тем более высок терапевтический эффект транквилизаторов. Если в структуре синдрома навязчивостей имеется депрессивный компонент, на него нужно воздействовать антидепрессантами [2, 13].

Лицам с проявлениями невротической депрессии, которая может быть «самостоятельным» заболеванием или сопутствовать астении, навязчивостям, ипохондрии, истерии, следует назначать транквилизаторы с успокаивающим и активирующим действием: седуксен, мебикар, оксазепам, грандаксин, триоксазин. При более выраженных степенях пониженного настроения положительный эффект дают азафен в дозах до 300 мг в день, пиразидол в дозах до 150 мг в день. В самых тяжелых случаях, особенно с тенденцией депрессии к эндогенизации, показаны сочетания транквилизаторов с антидепрессантами — нуредолом или имипраминем в первой половине дня и амитриптилином во второй половине в небольших дозах (25 мг 3 раза в день).

При истерических проявлениях рекомендуются самые высокоэффективные транквилизаторы в больших дозах — феназепам, диазепам, хлордиазепоксид, а также нейролептики — меллерил, терален, неулентил. Появляющиеся у больных седация, мышечная вялость, сонливость снижают эффективность их труда, но и уменьшают возможность их претенциозного и демонстративного поведения, способствуют прекращению внимания от эгоцентрических переживаний и притязаний, облегчают установление психотерапевтического контакта с ними [20b].

Длительность терапии также зависит от клинического состояния больного. Лечебный эффект при применении большинства транквилизаторов обнаруживается в первые 3—7 дней лечения, часто в первый же день. Если фармакотерапия в указанные сроки при применении оптимальных доз была безуспешной, то в дальнейшем эффекта не наблюдается [14].

Прием психотропных препаратов показан только при психических расстройствах. У здоровых людей транквилизаторы (за исключением мепикара) снижают общительность, активность, настроение, умственную и физическую работоспособность [16].

При первой же возможности интенсивность фармакотерапии следует уменьшить вплоть до полной отмены. Дозы рекомендуется снижать постепенно. Резкая отмена бензодиазепиновых транквилизаторов может привести к развитию выраженных вегетативных нарушений вплоть до судорожных припадков. При длительном приеме препаратов возможно развитие психологической зависимости от них. Для предупреждения этого осложнения лечение нужно назначать кратковременными курсами, менять сходные по действию препараты [2, 21].

С целью профилактики невротических расстройств лицам, склонным к их появлению в стрессовых ситуациях, можно рекомендовать мепикар (однократный прием 0,3—0,6 г препарата) до тех пор, пока степень риска невротического срыва не перестанет быть высокой [13].

В клинической практике нередко приходится сталкиваться с вариабельностью реакций на психотропные препараты. Она зависит в основном от двух групп факторов — от индивидуальных различий в характере процессов всасывания, распределения, метаболизма и экскреции психотропных препаратов в организме и от различий в органических субстратах, на которые оказывают они свое действие. При введении одной и той же дозы препарата уровни его в крови у различных индивидуумов могут резко различаться (в пределах 50 раз). Поскольку концентрация лекарственного вещества в крови часто находится в равновесии с его содержанием в тканях, и в частности в мозге, этот показатель является одним из важнейших факторов, определяющих вариабельность эффектов [15].

При применении в клинике транквилизаторов и малых нейролептиков, помимо основного — лечебного анксиолитического действия, наблюдается ряд побочных эффектов. Чаще всего встречаются неврологические расстройства — вялость, мышечная слабость, адинамия, сонливость, атаксия, дизартрия, сухость во рту [8]. Психические расстройства проявляются нарушениями сна, гипногигическими галлюцинациями, кошмарными сновидениями. Описаны парадоксальные состояния возбуждения, гнева, агрессивности, нарушения сознания, развитие зависимости от бензодиазепино-

Сравнительная оценка действия наиболее распространенных транквилизаторов по основным компонентам их клинической активности

Действие	Фена- зепам	Лора- зепам	Диа- зепам	Хлор- диазе- поксид	Меби- кар	Эунок- тин	Гриа- ксазин	Мепро- бамат	Фени- бут	Гран- даксил
На эмоциональную возбудимость и аффективную насыщенность переживаний . . .	5	4	4	4	4	5	2	2	3	3
Седативное . . .	5	4	4	5	2	5	1	2	3	3
Активирующее . . .	0	0	2	0	3	0	3	1	0	3
На симптоматику повышенной раздражительности.	5	5	4	4	3	5	1	2	3	2
На повышенную истощаемость . . .	2	2	3	2	5	1	3	2	2	4
На тревожную мнительность . . .	3	3	4	3	4	2	1	2	2	4
На пониженное настроение . . .	3	3	4	3	4	2	2	3	3	3
На навязчивости . . .	5	3	4	4	4	2	1	1	1	1
На сенесто-ипохондрические расстройства . . .	4	4	4	4	1	2	1	1		4
Миорелаксирующее . . .	4	3	3	4	0	4	3	4	5	0
Противосудорожное . . .	5	5	5	4	0	4	0	2		0
На расстройства сна . . .	5	5	4	4	1	5	2	2		1
На вегетативные расстройства . . .	5	3	5	4	2	2	2	2		4

вых транквилизаторов [14]. В качестве соматических осложнений терапии следует отметить встречающиеся брадикардию и бронхоспазм, аллергические реакции [9]. Побочные действия чаще наблюдаются и более выражены у пожилых и соматически ослабленных больных. Их выраженность бывает максимальной в первые дни лечения. По мере адаптации пациентов к препаратам эти явления уменьшаются. Современные препараты, близкие по строению к метаболитам, — мебикар, фенибут — не вызывают подобных осложнений.

Сравнение эффективности и спектров психотропной активности групп транквилизаторов имеется в ряде работ [4, 11, 14]. Мы пытались привести данные литературы к «общему знаменателю», выразив степень активности препаратов в баллах от 1 до 5 (см. табл.).

Из всего сказанного выше становится ясным следующее.

1. Лечение пограничных состояний чаще всего должно быть комплексным с использованием нескольких психотропных препаратов, действие которых направлено на разные звенья патологического процесса.

2. В терапии пограничных состояний необходимо иметь достаточно большой набор психотропных средств вообще, и транквилизаторов в частности. Это позволяет гибко вести фармакотерапию, создает возможность более избирательного, прицельного их применения с учетом специфического действия каждого из них и вызываемых ими побочных эффектов.

3. Лечение должно максимально приближаться к данному индивидууму, в чем существенную роль, по-видимому, будет играть определение скорости метаболизма и других фармакокинетических параметров препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г. Я., Ласкова Н. Б. Журн. невропатол. и психиатр., 1979, 8.—2. Авруцкий Г. Я., Недува А. А. Лечение психически больных. М., Медицина, 1981.—3. Александровский Ю. А. Состояние психической дезадаптации и их компенсация. М., Наука, 1976.—4. Бабаян Э. А., Ульянова Г. А., Руденко Г. М., Лепехин В. К. В кн.: Малые транквилизаторы в лечении и реабилитации больных психоневрологическими и психосоматическими заболеваниями. Л., 1979.—5. Варга Э. Венг. мед., 1967, 24.—6. Зимакова И. Е., Карпов А. М., Камбург Р. А. В кн.: Фармакологическая регуляция физической и психической работоспособности. М., 1980.—7. Маслиев А. Т., Ковалева Э. Я., Штудер Н. В., Шпильрейн М. И. В кн.: Терапия психических заболеваний. М., 1968.—8. Немирова Л. Н., Тесленко А. А. В кн.: Актуальные вопросы психофармакологии. Кемерово, 1970.—9. Романов И. С., Руденко Г. М., Бояринцева С. Д., Теряева Н. Г. В кн.: Пограничные состояния в психиатрии. М., 1977.—10. Смулевич А. Б., Мазаева Н. А., Голованова Л. А., Дубницкая Э. Б. Журн. невропатол. и психиатр., 1976, 2.—11. Ташлыков В. А. В кн.: Малые транквилизаторы в лечении и реабилитации больных психоневрологическими и психосоматическими заболеваниями. Л., 1979.—12. Ушаков Г. К. Пограничные нервно-психические расстройства. М., Медицина, 1978.—13. Чудновский В. С., Зимакова И. Е., Карпов А. М., Заиконникова И. В. Нов. лек. препараты, 1979, 6.—14. Шатрова Н. Г., Руденко Г. М. В кн.: Малые транквилизаторы в лечении и реабилитации больных психоневрологическими и психосоматическими заболеваниями. Л., 1979.—15. Гараттини С. В кн.: Успехи лекарственной терапии психических расстройств. ВОЗ, Женева, 1977.—16. Bernheim J., Michiels W. Schweiz. med. Wschr., 1973, 103, 24.—17. Costa E. Trends Pharm. Sci., 1979, 1, 2.—18. Hanlon L. New Sci., 1976, 71, 1014.—19. Möhler H., Polc P., Cumin R. a. o. Nature, 1979, 278, 5704.—20. Pare C. M. В а) Pharmacopsychiat. Stuttg., 1976, 9, 4; б) Evryday Drugs. Practitioner, 1973, 210, 1255.—21. Predescu V., Ciurezu T., Nica S. Psychiatria (Buc.), 1975, 13, 3.—22. Stein L. Arzneimittel-Forsch., 1980, 30, 5.—23. Tallman S. E., Paul S. M., Skolnik Ph., Ciallager D. W. Sci., 1980, 207, 4428.—24. Voelkel A. Arzneimittel-Forsch., 1974, 24, 8.

Поступила 27 ноября 1981 г.