

# Stahl's Essential Psychopharmacology

---

Neuroscientific Basis and Practical Application

**Fourth Edition**

**Stephen M. Stahl**

Adjunct Professor of Psychiatry, University of California at San Diego, CA, USA;  
Honorary Visiting Senior Fellow in Psychiatry, University of Cambridge, Cambridge, UK

with illustrations by

**Nancy Muntner**

Стивен М. Стал

# ОСНОВЫ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ

---

## ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Перевод с английского  
Натальи Войновой, Павла Золоторёва,  
Дамира Криницкого, Ольги Макаревич,  
Анны Мосиной, Татьяны Полтавской,  
Весты Поляковой, Дарьи Простяковой,  
Антон Ященко

Под редакцией  
Дамира Криницкого



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2023

# Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке .....	6
Предисловие к четвертому изданию на английском языке. <i>Перевод Дамира Криницкого</i> .....	8
Список сокращений и условных обозначений .....	11
<b>Глава 1.</b> Химическая нейротрансмиссия. <i>Перевод Весты Поляковой и Дамира Криницкого</i> .....	13
<b>Глава 2.</b> Транспортёры, рецепторы и ферменты в качестве мишеней действия психотропных препаратов. <i>Перевод Весты Поляковой и Дамира Криницкого</i> .....	42
<b>Глава 3.</b> Ионные каналы в качестве мишеней действия психотропных препаратов. <i>Перевод Дарьи Простяковой и Анны Мосиной</i> .....	68
<b>Глава 4.</b> Психоз и шизофрения. <i>Перевод Дамира Криницкого</i> .....	95
<b>Глава 5.</b> Антипсихотические препараты. <i>Перевод Натальи Войновой</i> .....	147
<b>Глава 6.</b> Расстройства настроения. <i>Перевод Анны Мосиной</i> .....	262
<b>Глава 7.</b> Антидепрессанты. <i>Перевод Ольги Макаревич</i> .....	311
<b>Глава 8.</b> Стабилизаторы настроения. <i>Перевод Антона Яценко</i> .....	405
<b>Глава 9.</b> Тревожные расстройства и анксиолитики. <i>Перевод Антона Яценко</i> .....	426
<b>Глава 10.</b> Хроническая боль и ее лечение. <i>Перевод Анны Мосиной</i> .....	461
<b>Глава 11.</b> Расстройства сна и бодрствования и их лечение. <i>Перевод Татьяны Полтавской и Павла Золоторёва</i> .....	487
<b>Глава 12.</b> Синдром дефицита внимания и гиперактивности и его лечение. <i>Перевод Павла Золоторёва</i> .....	518
<b>Глава 13.</b> Деменция и ее лечение. <i>Перевод Павла Золоторёва</i> .....	555
<b>Глава 14.</b> Импульсивность. Комппульсивность. Пристрастие. <i>Перевод Антона Яценко и Дамира Криницкого</i> .....	593
Рекомендуемая литература и избранные источники .....	638
Предметный указатель .....	649

# Химическая нейротрансмиссия

## Анатомические и химические основы нейротрансмиссии 13

### Принципы химической нейротрансмиссии 17

Нейромедиаторы 17

Нейротрансмиссия: классическая, ретроградная и объемная 18

Электросекреторное сопряжение 21

### Каскады передачи сигнала 22

Обзор 22

Формирование вторичного мессенджера 24

От вторичного мессенджера

к фосфопротеиновым мессенджерам 26

От вторичного мессенджера к фосфопротеиновому каскаду, запускающему экспрессию генов 30

Каким образом нейротрансмиссия запускает экспрессию генов? 32

Молекулярные механизмы экспрессии генов 32

### Эпигенетика 37

Каковы молекулярные механизмы эпигенетики? 38

Как эпигенетика сохраняет или изменяет статус-кво? 39

### Заключение 40

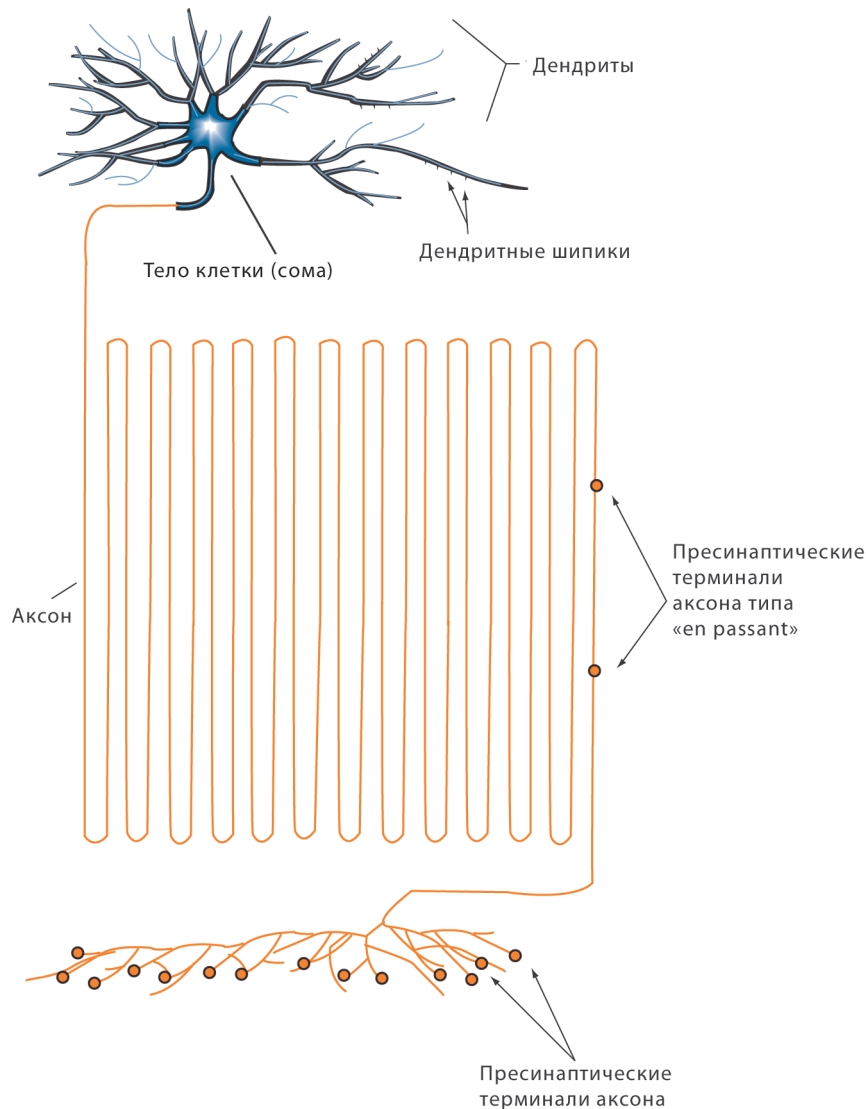
Современная психофармакология — это во многом история о химической нейротрансмиссии. Каким образом лекарственные препараты воздействуют на головной мозг? Как различные заболевания влияют на центральную нервную систему (ЦНС)? Как прием психотропных лекарственных препаратов отражается на поведении? Для того, чтобы это понять, необходимо свободно разговаривать на языке химической нейротрансмиссии и понимать ее принципы. Тот, кто изучает психофармакологию, не может позволить себе недооценить важность этого факта. Данная глава формирует фундамент всей книги и является своего рода дорожной картой для путешествия по одному из самых интересных направлений современных нейронаук, изучающему влияние психических расстройств и лекарственных препаратов на ЦНС.

## Анатомические и химические основы нейротрансмиссии

Что представляет собой нейротрансмиссия? Нейротрансмиссию можно описать анатомически, химически и электрически. *Анатомической* основой нейротрансмиссии являются нейроны (рис. 1.1–1.3) и соединения между ними, называемые синапсами (рис. 1.4). Это так называемая *анатомическая составляющая* нервной системы,

представляющая собой комплекс «смонтированных» синаптических соединений между нейронами наподобие миллионов телефонных проводов внутри тысяч кабелей. С этой точки зрения головной мозг представляет собой сложную электросхему, направляющую электрические импульсы в места подключения «проводов» (то есть к синапсам). Синапсы могут сформироваться на любых частях нейрона: не только на дендритах, как аксодендритические синапсы, но также и на теле клетки (соне) — так называемые аксосоматические синапсы, и даже между двумя аксонами (аксо-аксональные синапсы) (см. рис. 1.2). Такие синапсы называют «асимметричными», поскольку их структура позволяет функционировать лишь в одном направлении, а именно в anterogradном: от аксона первого нейрона к дендриту, телу или аксону второго нейрона (см. рис. 1.2 и 1.3). Это означает, что существуют пресинаптические элементы, которые отличаются от постсинаптических (см. рис. 1.4). Говоря более конкретно, нейромедиатор упакован в пресинаптическом нервном окончании, словно боеприпасы в заряженном ружье, которое впоследствии выстреливает в постсинаптический нейрон и поражает свою цель — рецепторы.

Нейроны в головном мозге осуществляют химические взаимодействия друг с другом. Головной мозг человека состоит из десятков миллиар-

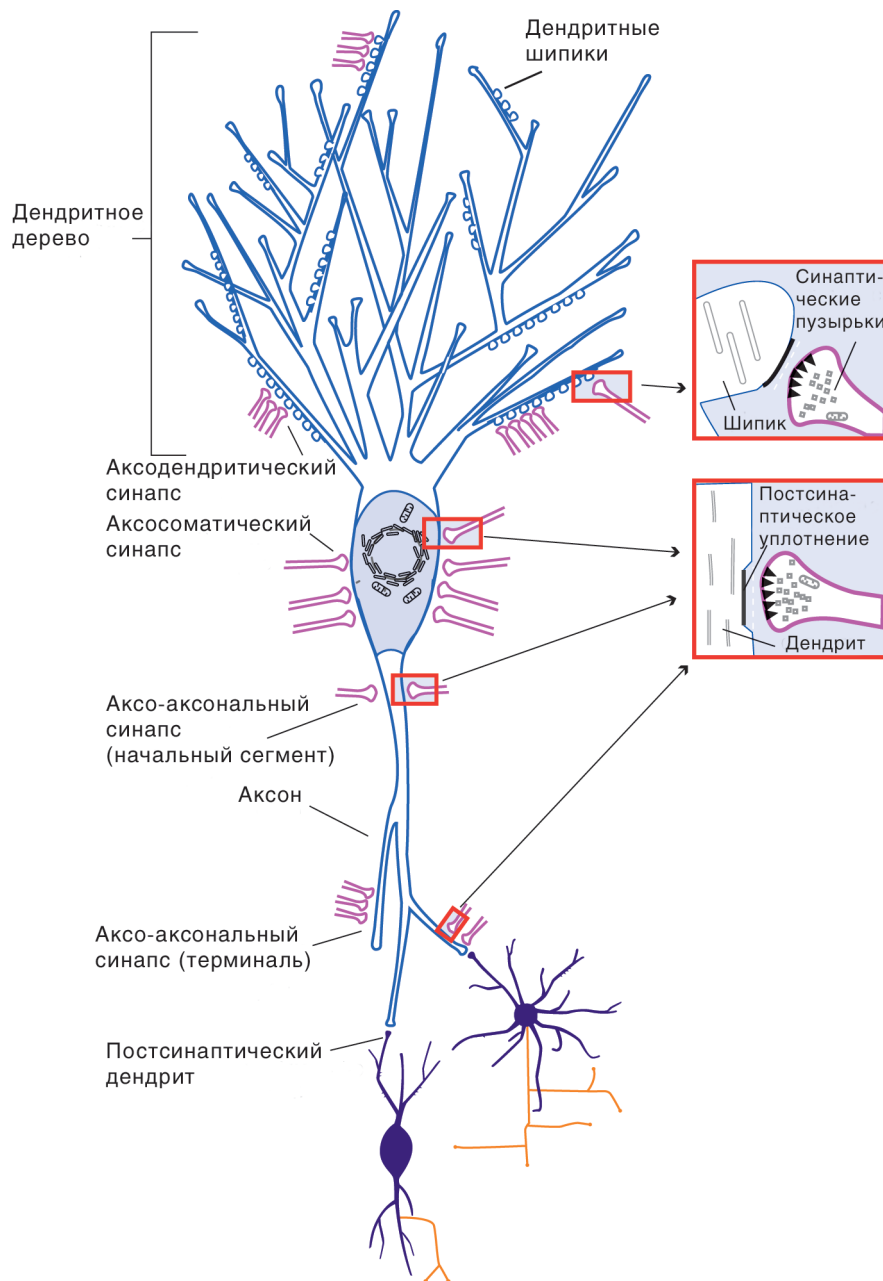


**Рис. 1.1. Общая структура нейрона.** На данном рисунке в концептуальной форме представлена общая структура нейрона. Все нейроны имеют клеточное тело, называемое сомой, которое является «командным центром» всего нейрона и содержит в себе ядро клетки. Также все нейроны структурно приспособлены как к получению, так и к отправлению информации. Нейроны отправляют информацию по аксонам, которые образуют пресинаптические терминалы на своем протяжении (терминалы типа «en passant») или на своих окончаниях

дов нейронов, при этом каждый нейрон связан с тысячами других. Таким образом, головной мозг насчитывает триллионы специализированных соединений, называемых синапсами. Нейроны могут иметь различные размеры, длину и форму, что и определяет их функции. Наряду с этим, локализация в головном мозге также играет свою роль в определении функции, которую нейрон выполняет. При неисправности некоторых нейронов могут возникать поведенческие симптомы. При воздействии на функции нейронов психотропными препаратами симптомы могут частично ослабевать, усиливаться или появляться.

**Общая структура нейрона.** Хотя в данном учебнике нейроны часто изображаются в их

общем виде (как это показано на рис. 1.1–1.3), важно понимать, что многие нейроны имеют свое уникальное строение, зависящее от локализации в мозге и выполняемой функции. Все нейроны имеют клеточное тело (называемое сомой) и дендриты. С помощью дендритов нейроны получают информацию от других нервных клеток — иногда это происходит с помощью дендритных шипиков, но чаще благодаря причудливо ветвящемуся «дереву» дендритов (см. рис. 1.2). Еще нейроны имеют такие образования, как аксоны, с помощью которых они посылают информацию к другим нейронам. Аксон формирует пресинаптические терминалы на своем протяжении (терминалы типа en passant,

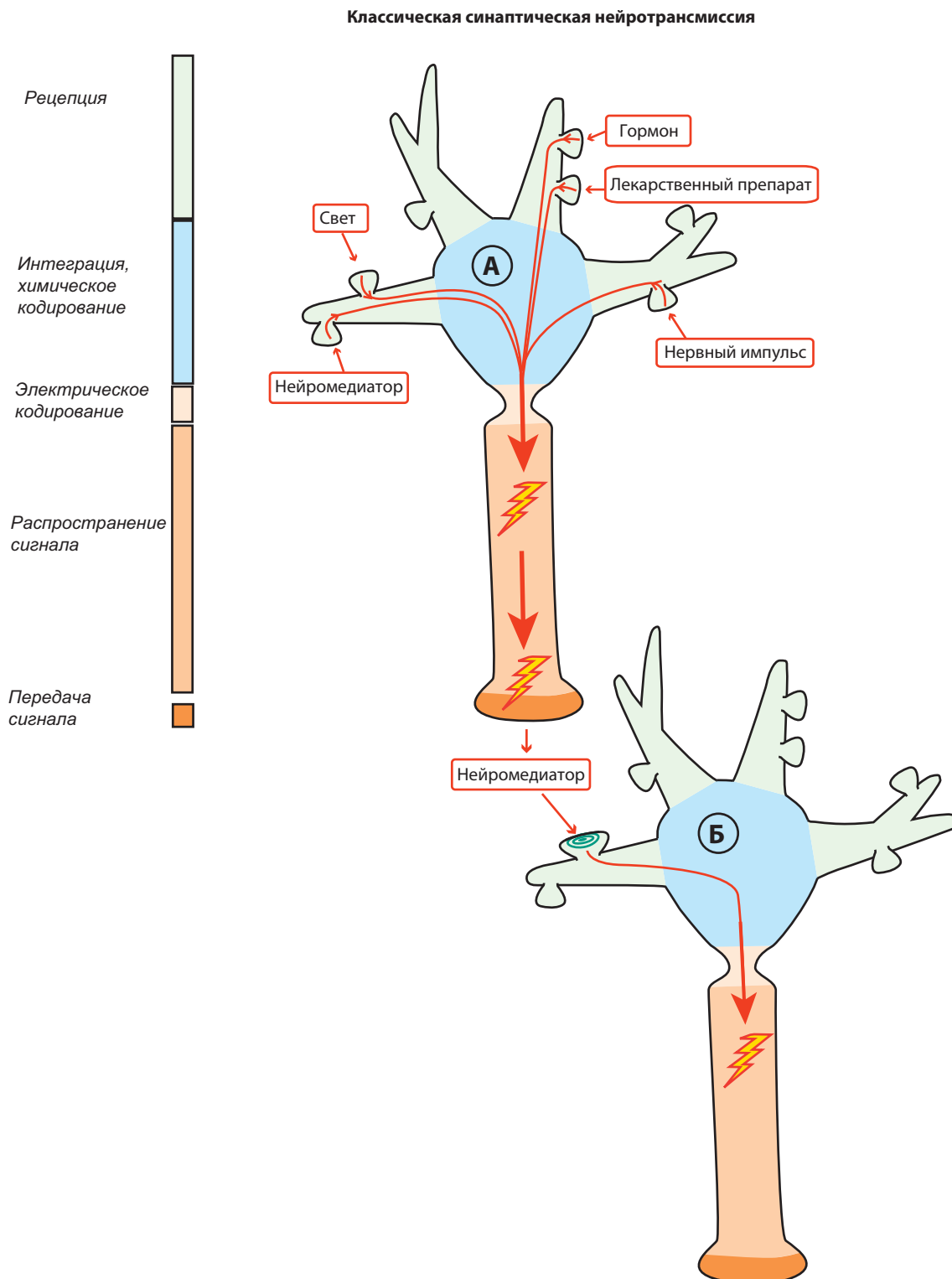


**Рис. 1.2. Аксодендритические, аксосоматические и аксо-аксональные соединения.** После завершения своей миграции, нейроны образуют синапсы. Как показано на рисунке, синаптические связи могут формироваться не только между аксоном и дендритом двух разных нейронов (аксодендритические), но также между аксоном и сомой (аксосоматические), либо между аксонами двух нейронов (аксо-аксональные). Взаимодействие происходит в anterogradном направлении: от аксона первого нейрона к дендриту, соме или аксону второго нейрона

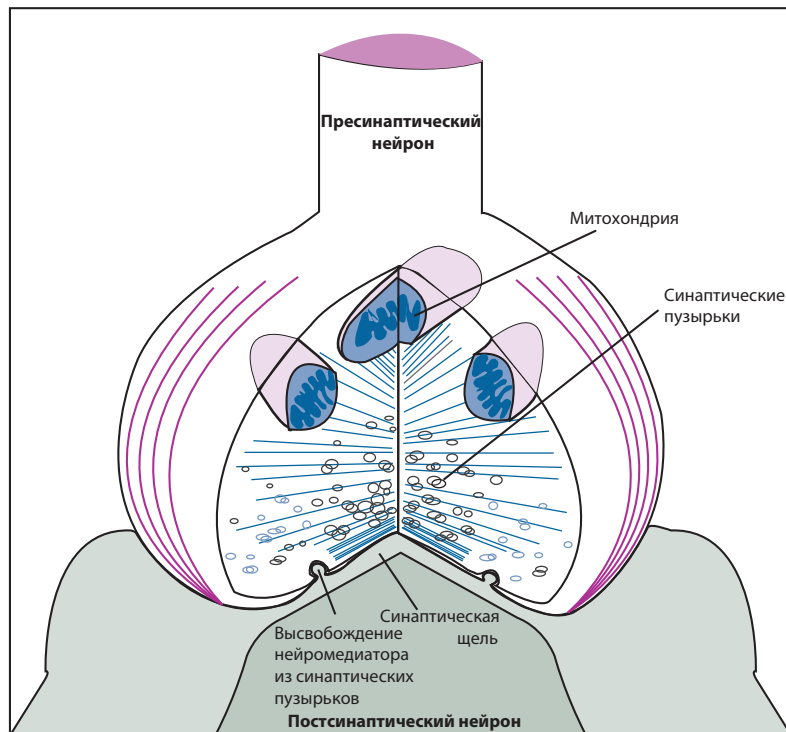
называемые также попутными терминалями, см. рис. 1.1), или на своих окончаниях (пресинаптические аксонные терминали, см. рис. 1.1–1.4).

Нейротрансмиссия имеет *анатомическое* оснащение, но по своей сути она является весьма изящным химическим механизмом. В дополнение к анатомической составляющей нервной системы существует ее *химическая составляющая*, формирующая *химическую* основу нейротрансмиссии, благодаря которой сигналы кодируются,

декодируются, преобразовываются и отправляются по своему пути. Для того чтобы понять, каким образом психотропные препараты осуществляют свое действие, необходимо разобраться в принципах химической нейротрансмиссии, поскольку данные препараты воздействуют на ее ключевые молекулы. Целенаправленное воздействие лекарственных препаратов на конкретные химические участки, оказывающие влияние на нейротрансмиссию, обсуждается в главах 2 и 3.



**Рис. 1.3. Классическая синаптическая нейротрансмиссия.** В случае классической синаптической нейротрансмиссии стимуляция пресинаптического (А) нейрона (нейромедиатором, светом, лекарственными препаратами, гормонами, нервными импульсами) приводит к возникновению электрических импульсов, которые направляются к терминали аксона. Затем эти электрические импульсы приводят к высвобождению химических мессенджеров, которые осуществляют стимуляцию рецепторов постсинаптического (Б) нейрона. Таким образом, передача сигнала *внутри* нейрона может быть электрической, но взаимодействие между нейронами является химическим



**Рис. 1.4. Увеличенный синапс.** На данном рисунке представлено увеличенное изображение синапса с целью наглядной демонстрации специализированных структур, которые обеспечивают химическую нейротрансмиссию. Пресинаптический нейрон направляет окончание своего аксона к постсинаптическому нейрону для формирования синапса. Энергия, необходимая для нейротрансмиссии, начинающейся в пресинаптическом нейроне, обеспечивается находящимися здесь митохондриями. Химические нейромедиаторы хранятся в маленьких пузырьках и готовы к высвобождению после прохождения электрического разряда по пресинаптическому нейрону. Синаптическая щель — это пространство между пресинаптическим и постсинаптическим нейронами; она содержит белки и «строительные леса», а также молекулярные формы «синаптического клея» для укрепления связи между нейронами. Рецепторы располагаются по обе стороны этой щели и являются ключевыми элементами химической нейротрансмиссии

Понимание химической составляющей нервной системы также является необходимым условием для того, чтобы стать нейробиологически грамотным врачом, способным применять в клинической практике знания о новых захватывающих открытиях в области организации нейронных контуров головного мозга, функциональной нейровизуализации и генетики, что в конечном итоге позволяет улучшить качество диагностики и лечения психических расстройств. В данной книге рассматриваются химические особенности нейротрансмиссии в различных областях головного мозга, а также обсуждается связь этих особенностей с отдельными психическими расстройствами и лечением различными психотропными препаратами. В оставшейся части книги обсуждаются химические принципы нейротрансмиссии в отдельных областях головного мозга, а также то, как эти принципы могут быть применимы к различным психическим расстройствам. Кроме того, в книге обсуждается лечение психических расстройств с помощью различных психотропных препаратов.

## Принципы химической нейротрансмиссии

### Нейромедиаторы

В головном мозге существует более десятка известных или предполагаемых нейромедиаторов. Психофармакологу особенно важно знать о шести ключевых нейротрансмиттерных системах, которые являются мишенями для психотропных препаратов. Это системы следующих нейромедиаторов:

- серотонин;
- норадреналин;
- дофамин;
- ацетилхолин;
- глутамат;
- ГАМК ( $\gamma$ -аминомасляная кислота).

Каждый из этих нейромедиаторов подробно рассматривается в клинических главах, которые посвящены отдельным группам лекарственных препаратов, воздействующих на соответствующие нейротрансмиттерные системы. Другие