

ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

***ЗАВ. КАФ. ФАРМАКОЛОГИИ И МЕД. РЕЦЕПТУРЫ Д. ФАРМ. Н. ЕРМОЛЕНКО
Т.И.***

ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

это отдел нервной системы,
объединяющий:

ГОЛОВНОЙ МОЗГ

продолговатый мозг (ствол)

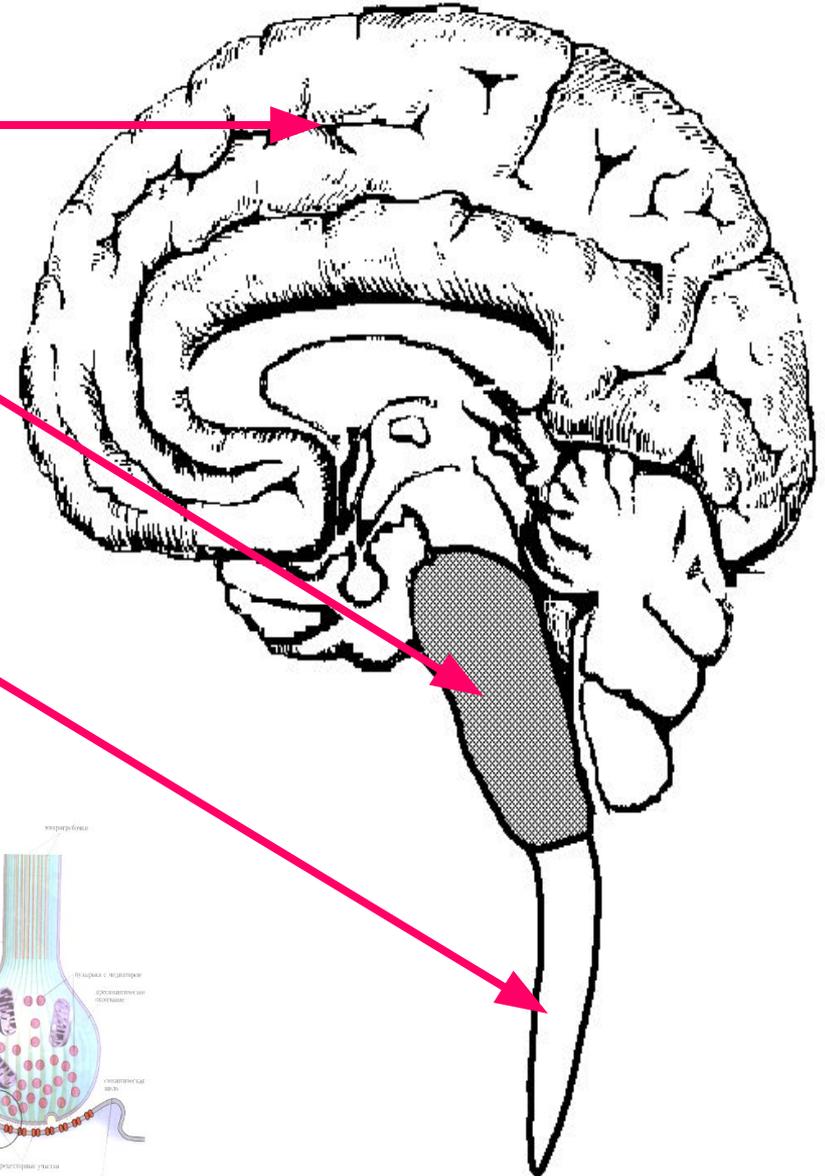
СПИННОЙ МОЗГ

Функции ЦНС -

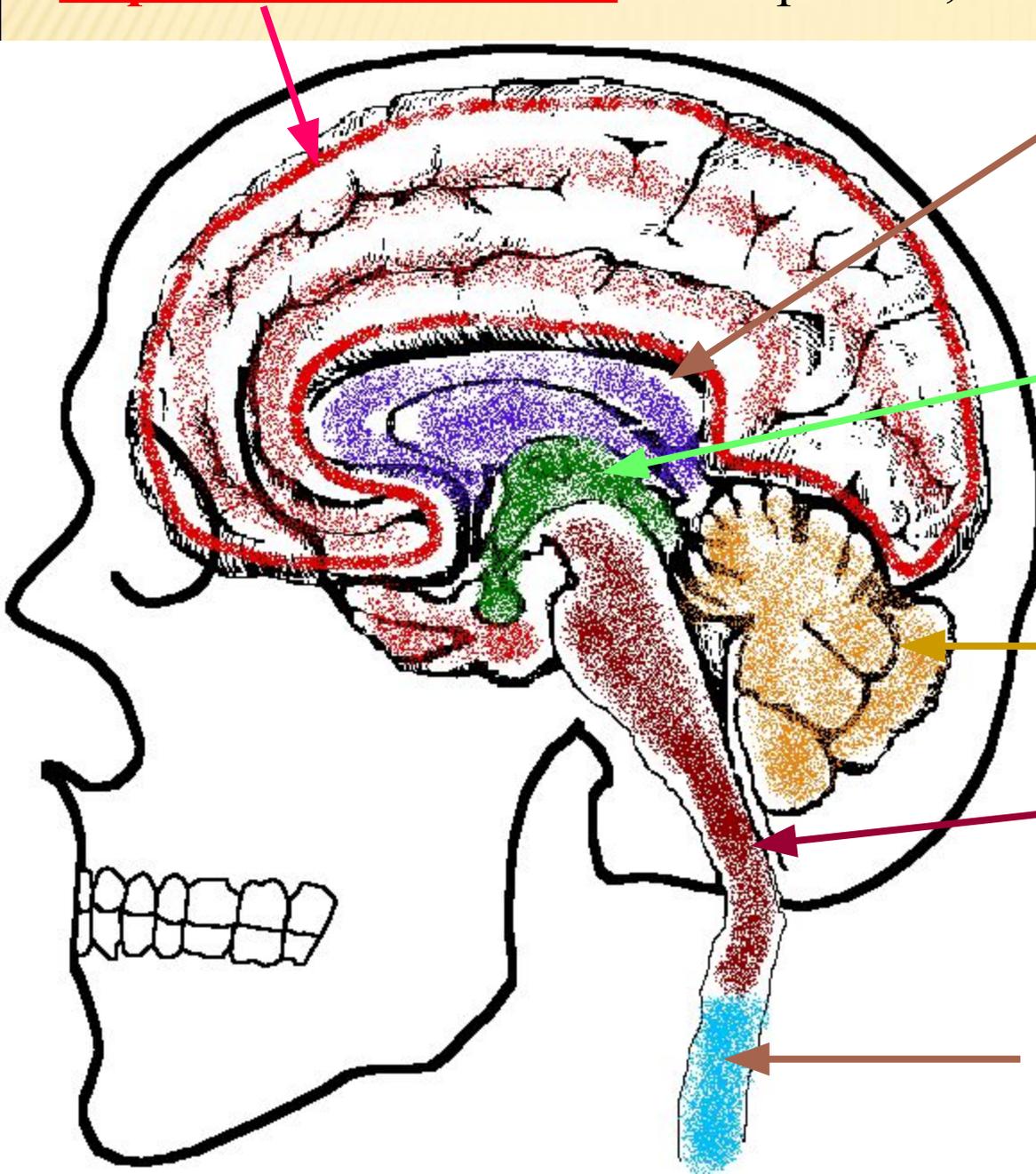
генерация и
переключение нервных
импульсов.

Проявления функций ЦНС -

психика, моторика, нервно-
эндокринная регуляция.



Кора головного мозга - восприятие, память, сложные движения



Лимбическая система -

эмоции, мышечный тонус

Таламус,

гипоталамус,

гипофиз - обмен веществ

Мозжечек -

координация движений

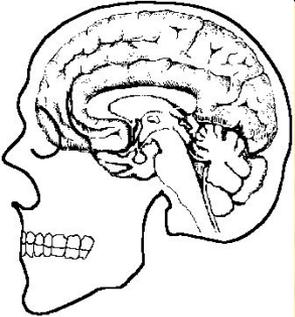
Продолговатый мозг

- жизненно-важные центры

Спинальный мозг -

движение, секреция.

-
- ▣ **Психотропные** (греч. *psyche* – душа, сознание, *tropos* – сродство) ЛС избирательно регулируют психические функции (эмоции, мышление, память, мотивацию поведения, психомоторную активность) и предназначены для применения при нарушениях психических функций, в том числе пограничных состояниях.



Психика

Проявляется через речь и поведение.

Нарушения - количественные и качественные

Ψ

Сознание

→ угнетенное (ступор, сопор, кома), сон.

1. Ощущения органов чувств (боль, зрение, слух, вкус, обоняние, осязание)

2. Память (запоминание, хранение, выдача).

3. Восприятия (1 + 2) (галлюцинации).

4. Мышление олигофрения (дебилизм, имбецилия, идиотия).

Навязчивые идеи; бред; паранойя; шизофрения.

ясное,

Эмоции - чувственная окраска процесса мышления (врожденные, приобретенные - низшие, высшие)

1. Настроение (циклотимия, маниакально-депрессивный психоз)



Акцентуации характера: психопатии (истерия, эпилепсия, ипохондрия и др.); эмоциональная тупость.

2. Биоритмы - сон/бодрствование - бессонница, энергетика - астения; нарушения темпа мышления.

Выраженность НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ЦНС



Лекарственные вещества, регулирующие функции ЦНС

Тип действия	Угнетающий	Стимулирующий
Неизбирательный (общий)	Средства для наркоза Спирт этиловый Снотворные и седативные средства (гипнотического типа)	Аналептики
Избирательный (на определенные отделы и/или системы мозга)	Анальгетики Противосудорожные Антипсихотики Анксиолитики	Ноотропы, Антидепрессанты Психостимуляторы

1. **Нейролептики (антипсихотики)** - антипсихотические средства, применяемые при шизофрении, психозах, галлюцинациях и др. расстройствах психики
2. **Транквилизаторы (анксиолитики)** - средства снимающие патологический страх, тревогу, внутреннее эмоциональное напряжение
3. **Психоседативные** - препараты, осуществляющие недифференцированное успокаивающее действие за счет снижения возбудимости и реактивности ЦНС к различным стимулам и концентрации тормозных процессов

4. Антидепрессанты (психические энергизаторы, тимолептики) – средства, которые улучшают патологически измененное настроение, возвращают оптимизм при депрессии, повышают производительность ассоциативных процессов.

5. Психомоторные стимуляторы – средства повышающие умственную и физическую работоспособность, мобилизируют энергетические и функциональные ресурсы человека

6. Актопротекторы – средства стимулирующие работоспособность и повышающие резистентность организма в неблагоприятных условиях (гипоксия, охлаждение, гипертермия и др.)

7. Нормотимики – средства имеющие

8. Ноотропы (психометаболические стимуляторы) – средства обладающие мнемотропным действием, улучшают высшие интегративные функции головного мозга (память, обучение, внимание, запоминание и т.д.)

9. Адаптогены – ЛС природного происхождения, обладающие неспецифическим общетонизирующим действием на функции головного мозга, эндокринную регуляцию, обменные процессы и повышающие адаптацию организма к неблагоприятным условиям

10. Психодислептики (галлюциногены, психозомиметические вещества)

Точки приложения нейротропных лекарственных веществ

1. Мембраны нейронов - изменение структуры и функций

2. Нейромедиаторы и Рецепторы (синтез, депоирование, высвобождение, захват, метаболизм, взаимодействие):

МОНОАМИНЫ:

Норадреналин (альфа и бета - мост-кора, стимулятор ЦНС):

Дофамин (**D1**_{1,5} - G_s и **D2**_{2,3,4} - G_i - экстрапирамидная система): прот.паркинсонические (+), нейролептики (-), противорвотные (-)

Серотонин (**5-НТ**_{1,2,3,4} - лимбическая система):

АЦЕТИЛХОЛИН (**M** - головной мозг, **N** - спинной мозг):

МОНОКАРБОНОВЫЕ АМК (тормозные): **ГАМК** - на **ГАМК-А** (Cl⁻) и **ГАМК-Б** (G_s) - подтипы, **глицин** (Cl⁻ в спинном мозге).

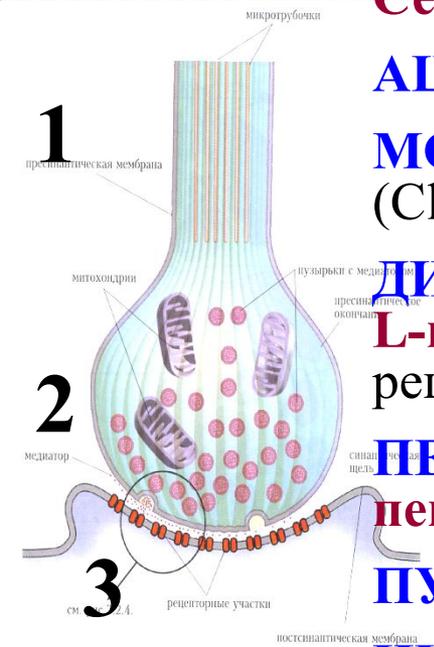
ДИКАРБОНОВЫЕ АМК (возбуждающие): **L-аспартат**; **L-глутамат** («метаботропные» - G-белки; и «ионотропные» рецепторы (Na⁺)-квисквалатные, каинатные и **NMDA**-подтипы)

ПЕПТИДЫ (более 40): **эндоморфины** (мю, дельта, каппа), **пептид дельта-сна, нейропептид Y, субстанция P, окситоцин**

ПУРИНЫ: **АТФ, АМФ** и **Аденозин** - **P**₁ (к аденозину-A1-2) и **P**₂ (к АТФ)

ИНЫЕ НЕЙРО-МЕДИАТОРЫ и МОДУЛЯТОРЫ: **ЭРФ** (NO, окись азота), **гистамин** (H_{1,2,3}), **простагландины** (E, F)

3. Ферментные системы – **МАО**_(A-B), **КОМТ**, **ЦОГ**₍₁₋₂₋₃₎ и др.

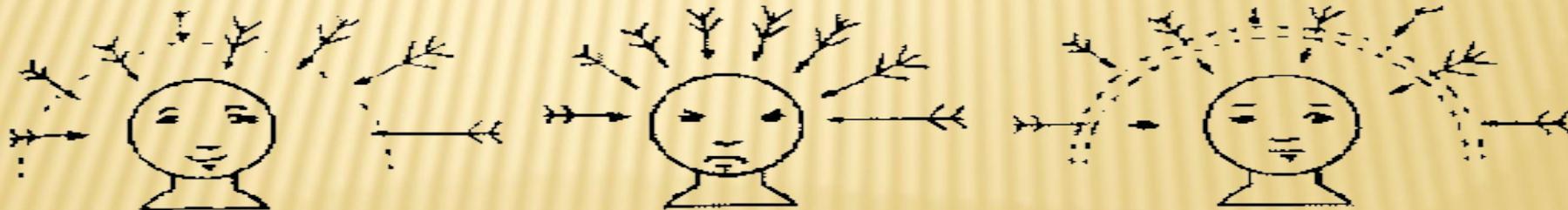


Нейролептики- (греч. *neuron* – нерв, *leptikos* – воспринять) – психотропные средства подавляющие психическую (высшую) нервную деятельность, эмоциональное состояние, поведение, устраняющие бред, галлюцинации и др. проявления психоза, но не нарушающие при этом сознание.

Норма

Психоз

Психоз
+
нейролептик



импульс с эмоциональным зарядом

импульс без эмоционального заряда

НЕЙРОЛЕПТИКИ

- ▣ ЛС способны устранять продуктивную и негативную симптоматику психозов, в виде расстройства мышления (бред), восприятия (слуховые, зрительные, обонятельные галлюцинации), двигательной активности (психомоторное возбуждение).
- ▣ **Психоз** – признак ряда заболеваний головного мозга с наиболее тяжелым течением у больных шизофренией

ШИЗОФРЕНИЯ

От греч. «расщепление души»,
шизо – расщепляю, *френ* – душа)

Хроническое заболевание с психотическими симптомами и характерными признаками:

- ▣ Потерей связи с реальностью
- ▣ Галлюцинации
- ▣ Бред
- ▣ Нарушение мышления и жизнедеятельности человека в профессиональной и социальной сферах

СИМПТОМЫ

- ▣ **«позитивные»** (дополнительно к норме) – бред, галлюцинации, причудливое поведение
- ▣ **«негативные»** (дефицитные по отношению к норме) – снижение мотивации, эмоциональная индифферентность, бедность речи, ангедония, асоциальность.
- ▣ **Когнитивные нарушения** – нарушение мышления (снижение памяти, способности логически мыслить, решать проблемы)

Классификация

Типичные антипсихотические средства

1. Производные фенотиазина:

- а) алифатические - хлорпромазин (аминазин), левомепромазин
- б) пиперазина – трифтазин, фторфеназин, этаперазин
- в) пиперидина – тиоридазин (сонапакс), перициазин (неулептил) – менее активны чем (б)

2. Производные бутирофенона

(галоперидол, дроперидол, трифлуперидол и др.)

3. Производные тioxантена

(хлорпротиксен (Трускал), тиотиксен и др.)

4. Производные дифенилбутилпиперидина

(флушпирилен, пимозид)

Атипичные антипсихотические средства

5. Различных химических классов

▣ Производные бензамида – сульпирид (эглонил)

производные дибензодиазепина - клозапин

(кветиапин, зипрасидон, рисперидон, диакарб, резерпин и др.)

Фармакодинамика

1. Блокада дофаминовых D₂ – рецепторов мезолимбической системы – устранение **ПОЗИТИВНОЙ** симптоматики психозов (бред, галлюцинации).
2. Блокада серотониновых 5-HT₂ рецепторов уменьшает выраженность **НЕГАТИВНОЙ** (снижение мотивации, эмоциональная индифферентность, бедность речи, ангедония, асоциальность) симптоматики и когнитивных нарушений у больных шизофренией
3. Блокада D₂ – рецепторов nigrostriatной системы вызывает экстрапирамидные расстройства

- 4. Блокада D 2 – рецепторов тубероинфундибулярной системы, в гипоталамусе и гипофизе вызывают гормональные сдвиги (увеличивается секреция пролактина, вызывая галакторею у женщин и гинекомастию у мужчин; снижают секрецию гормона роста и др. нарушения)**
- 5. Блокада D 2 – рецепторов триггерной зоны рвотного центра – противорвотное, п/тошнотное**
- 6. Ослабляют влияние ретикулярной формации на спинной мозг – снижают тонус скелетной мускулатуры и двигательную активность**
- 7. Угнетают центр терморегуляции, понижают температуру тела, увеличивают теплоотдачу за счет расширения кровеносных сосудов и др. механизмов**

8. Блокирование М-холинорецепторов

9. Блокирование α -адренорецепторов – гипотензия

10. Блокада H1 гистаминовых рецепторов – угнетение моторики гладкой мускулатуры, АД↓, антигистаминными эффектами

11. Потенцируют действие средств для наркоза, снотворных, наркотических анальгетиков, что используется для нейролептанальгезии

12. Антагонисты по отношению к психостимуляторам (кофеин, сиднокарб)

13. Угнетают тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование → снижение образования макроергов → морфофункциональные изменения в клеточных мембранах, митохондриях.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- ❑ Биодоступность 30-60% (пероральные формы)
- ❑ Связывание с белками (90-95%)
- ❑ Хорошо проникают через ГЭБ, плаценту
- ❑ Накапливаются в тканях мозга, легких, в органах с высокой васкуляризацией
- ❑ Биотрансформация в печени, легких, мозг, почки, кишечник → образование активных и неактивных метаболитов

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

1. Антипсихотический
2. Антиагрессивный
3. Седативный
4. Снотворный (поверхностный сон)
5. Анксиолитический
6. Центральный миорелаксирующий
7. Противорвотный
8. Гипотермический
9. Гипотензивный
10. Потенцирует действие средств угнетающих ЦНС
11. «Атропиноподобный»
12. Противоаллергический
13. Противовоспалительный

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- Шизофрения
- Психозы и психозоподобные состояния
- Премедикация
- Абстинентный синдром
- Рвота центр. происхождения
- Икота (*лучевая болезнь, химиотерапия*)
- Травмы мозга (для создания покоя)
- Гипертермия
- Вегетоневрозы при язвенной болезни, климаксе, ИБС
- Нейродерматозы
- Мигрень

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- **Экстрапирамидные расстройства** (тремор, мышечная ригидность, двигательная заторможенность)
- **Острая дистония** (спастические сокращения мышц лица, шеи, спины)
- **Актазия** (неусидчивость, двигательное беспокойство)
- **Поздняя дискинезия** (непроизвольные чрезмерные движения лица, губ, шеи)
- **Ортостатическая гипотония**
- **Гепатиты, холестаза**
- **Нарушения кроветворения**
- **Диспепсические расстройства**
- **Редко – злокачественный нейролептический синдром** (повышение тонуса скелетных мышц, гипертермия, нестабильность АД, тахикардия, кома)
- **«Кастрирующий» эффект**
- **Гепатотоксичность**
- **Кардиотоксичность**
- **Тератогенное действие, эмбрио-, фетотоксичность**
- **Аллергические реакции**
- **Увеличение аппетита, массы тела**

ТИПИЧНЫЕ НЕЙРОЛЕПИКИ ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА

□ Алифатические

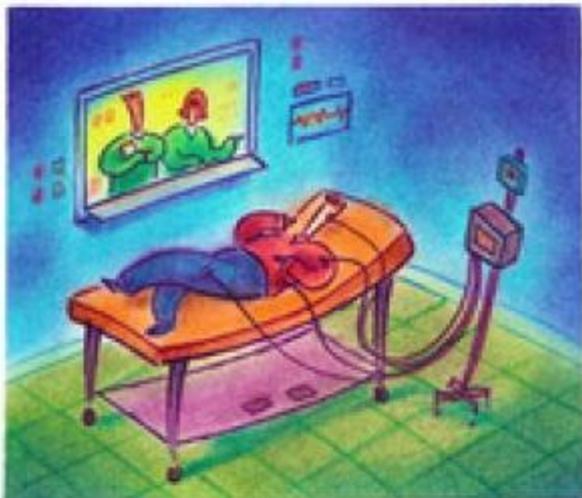
- Выраженное антипсихотическое действие с седативным эффектом (вялость, апатия, пассивность, умственная и физическая заторможенность)
- Выраженные

□ Производные пиперазина

- Выраженный антипсихотический эффект с стимулирующим действием
- Экстрапирамидные расстройства (гиперкинетические или дискинетического типа)

□ Производные пиперидина

- Менее выраженное антипсихотическое действие, мягкий гипноседативный эффект
- Экстрапирамидные расстройства – редко



Галоперидол



(парентерально - эффект через 30-45 мин, длительность -24 ч
□ перорально – 72 ч)

Выраженное антипсихотическое действие с выраженным антигаллюциногенным эффектом.

Действие развивается очень быстро.

Слабый седативный эффект

Противорвотное (в 50 раз > аминазина)

Гипотермическое

Миорелаксирующее

Отсутствует ганглиоблокирующее действие (ортостатическое влияние, секреторная и моторная функция ЖКТ)

Применение: маниакальные состояния, алкогольный делирий с зрительными галлюцинациями, шизофрения и др.

Дроперидол

Оказывает сильное, но кратковременное антипсихотическое действие с выраженным седативным эффектом

Противорвотное

Миорелаксирующее

Противошоковое

Потенцирующее действие

Применение: для купирования острых приступов психомоторного возбуждения; в анестезиологии для нейролептанальгезии с Фентанилом «Таламолал»



АТИПИЧНЫЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ
ПРОИЗВОДНЫЕ ДИБЕНЗОДИАЗЕПИНА
КЛОЗАПИН

- **Механизм действия:** блокада D4 – и 5-HT2 A – рецепторы
- M-холинорецепторы; α 1- адренорецепторы головного мозга
- Антипсихотическое средство с седативным эффектом
- Устраняет негативную симптоматику у больных шизофренией
- **Применение:** все формы шизофрении, маниакальная фаза маниакально-депрессивного психоза
- **Побочное действие:** мышечная слабость, сонливость, гипотензия, атропиноподобные эффекты, повышение аппетита, увеличение массы тела

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗАМИДА СУЛЬПИРИД

▣ *Атипичный нейролептик*

Механизм действия: блокада D2- D3- рецепторы

- В малых дозах блокада пресинаптических D2 → выделение дофамина ↑, облегчение дофаминергической передачи, в лобной коре → ослабление негативной симптоматики;
- В лимбической системе- блокада постсинаптических D2- D3- рецепторов, нейтрализация дофаминергического влияния блокады пресинаптических рецепторов → уменьшение позитивной симптоматики психозов

▣ **Применение:** купирование острых приступов шизофрении, в низких дозах один из лучших препаратов для лечения негативной симптоматики для коррекции нейрокогнитивных нарушений



ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

Анксиолитики

Транквилизирующие средства (лат. *tranquillare* – „делать спокойным, безмятежным”) – лекарства, которые избирательно устраняют страх, тревогу, беспокойство, явления эмоционального напряжения.

*Если вы решили вынести
пыльный хлам из дома,
не забудьте добавить туда
пригоршню страхов, жменю
комплексов и полведерка обид.*

Надея Ясминска



**Как появился термин
«Транквилизаторы» ?**

- Сам термин родился в лечебном заведении для психических больных знаменитом лондонском «Бедламе», где буйных привязывали к специальному креслу которое и называлось «Транквилизатор»



На гравюре известного английского художника Уильяма Хоггарда (1735 г.) изображена прогулка любопытствующих леди по «Бедламу» — знаменитому лондонскому сумасшедшему дому

КЛАССИФИКАЦИЯ

1. Производные бензодиазепинов

- *длительного действия ($T_{1/2}$ - 24-48 ч):*

феназепам, нитразепам

диазепам (сибазон, седуксен, реланиум)

хлордиазепоксид (элениум, либриум)

- *средней продолжительности действия ($T_{1/2}$ – 6–24ч):*

нозепам (оксазепам, тазепам)

лоразепам

алпразолам

- *короткого действия ($T_{1/2}$ менее 6 ч):*

триазолам, мидазолам (дормикум)

2. Агонисты серотониновых

рецепторов: *производные азапирона:* буспирон

3. Разные:

бензоклидин (Оксилидин), триоксазин, мебикар, фенибут, амизил

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОМУ ПРИНЦИПУ:

- **1) препараты с преимущественно анксиолитическим действием:**
 - диазепам, хлордиазепоксид, лоразепам, алпразолам, клоназепам, феназепам;
- **2) препараты с преимущественно снотворным действием:**
 - триазолам, темазепам, флунитразепам, мидазолам, бротизолам, нитразепам, диазепам;
- **3) препараты с преимущественно противосудорожным действием:**
 - клоназепам, диазепам, нитразепам, феназепам, хлордиазепоксид;
- **4) препарат с нейролептическими свойствами:**
 - клозапин;
- **5) препарат с антидепрессантной активностью:**
 - алпразолам;

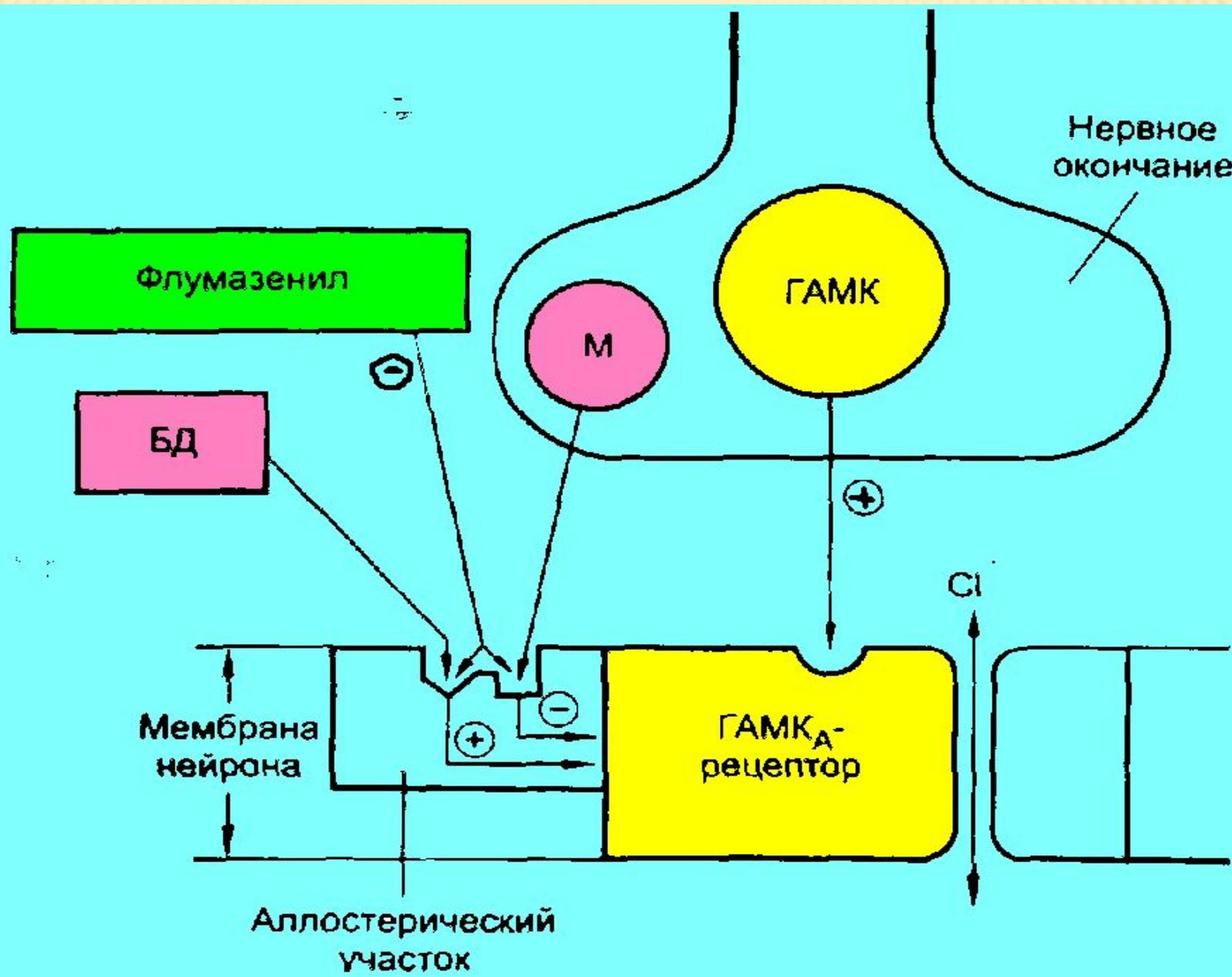
КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИМ ОСОБЕННОСТЯМ:

- ▣ **1) - более липофильные: диазепам**
(быстрее проходят ГЭБ, но быстро распределяются в периферической жировой ткани, поэтому их центральные эффекты наступают быстрее, но и быстрее истощаются),
- ▣ - менее липофильные: **лоразепам, оксазепам;**
- ▣ **2) по наличию активных метаболитов с длительным периодом действия — диазепам, хлоразепам**

▣ *Механизм действия*

- ▣ Уменьшают возбудимость подкорковых структур мозга (лимбической системы, таламуса, ретикулярной формации, гипоталамуса), ответственных за эмоциональные реакции, тормозят взаимодействие между этими структурами и корой головного мозга.**
- ▣ Бензодиазепины возбуждают бензодиазепиновые рецепторы, что приводит к активизации ГАМК-рецепторов, усилению тормозного действия ГАМК, открытию хлорных каналов и торможению ЦНС на всех уровнях.**
- ▣ Производные дифенилметана блокируют М-холинорецепторы ретикулярной формации (“центральные холинолитики”).**

Механизм действия транквилизаторов



ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

- Анксиолитический
- Антифобический
- Атарактический (*безразличие к среде, понижается инициатива, ослабевает агрессивность, снижается двигательная активность*)
- Седативный
- Снотворный
- Миорелаксирующий
- Противосудорожный
- Амнестический (*ухудшение памяти, запоминания, обучаемости, снижение концентрации внимания, снижение интегративных функций мозга*)

ОСНОВНОЕ ОТЛИЧИЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ ОТ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Транквилизаторы

Нейролептики

Эмоциональное

спокойствие

безразличие

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

- Невротические реакции на стресс (*тревога, страх, эмоциональное напряжение*)
- Неврозы и неврозоподобные состояния (*заикание, тики, анорексия, вредные привычки, климактерические расстройства*)
- Психосоматические болезни
- Нарушения сна
- Гиперкинезы
- Судорожные состояния
- Премедикация

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

- ▣ Вялость, сонливость
- ▣ Мышечная слабость
- ▣ Головокружение
- ▣ Атаксия (*нарушение согласованности движений различных мышц*)
- ▣ Снижение внимания
- ▣ Снижение кратковременной памяти
- ▣ Возможно развитие привыкания и лекарственной зависимости (физической и психической)
- ▣ Синдром отмены (менее тягостно, чем в случае развития физической зависимости к барбитуратам)

Специфическим антагонистом бензодиазепинов является

ФЛУМАЗЕНИЛ

▣ Применение

Устранение центральных эффектов бензодиазепинов, в том числе при выведении из наркоза, дифференциальной диагностике при потере сознания неизвестной этиологии (постановка или исключение диагноза отравления бензодиазепинами)

Вводят в/в, действие кратковременное 20-30 мин

При необходимости вводят повторно

БУСПИРОН (*BUSPIRONE*)

производное азаспиродекандиона

1. Агонист (частичный) серотониновых рецепторов подтипа 5-НТ 1А → снижение активности нейронов ядра шва, уменьшению синтеза и высвобождения серотонина.
2. Связывание с D-рецепторами
3. ГАМК-миметической активностью не обладает
4. Достаточно выраженный Анксиолитический эффект развивается в течение 1-2 недели
5. Отсутствуют седативное, снотворное, противосудорожное, мышечно-релаксирующее свойства.

Побочное действие

Нервозность, головокружение, головная боль, парестезии, тошнота, диарея

**ПРИ НАЗНАЧЕНИИ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ
СЛЕДУЕТ ПРИДЕРЖИВАТЬСЯ СЛЕДУЮЩИХ ПРАКТИЧЕСКИХ
РЕКОМЕНДАЦИЙ:**

- 1. Использовать дифференцированный подход к назначению транквилизаторов в зависимости от преимущественного направления их действия и выраженности клинической симптоматики.**
- 2. Начинать лечение с доз, ниже терапевтических, с последующим повышением в течение 7—10 дней до терапевтически эффективной дозы.**
- 3. При длительном применении транквилизаторов, а также при использовании больших доз повышен риск развития зависимости, поэтому отменять препарат следует медленно (в течение 3—4 недель) с постепенным снижением дозы.**
- 4. При использовании транквилизаторов с седативно-снотворной целью не назначать препарат более чем на 3 недели.**

- 5. Выписывать рецепт на небольшое количество препарата с осмотром пациента 1 раз в 2 недели.

- 6. При обоснованной необходимости длительного применения (более 2 месяцев) недопустимо использовать один и тот же препарат более 4 недель.
- 7. Целесообразно проводить беседу с пациентом о тревожных расстройствах, основных симптомах и продолжительности лечения, а также в первые дни приема транквилизаторов предупредить о возможных побочных эффектах. Опрашивать пациента и (при необходимости) его родственников на предмет выявления симптомов злоупотребления.
- 8. При назначении транквилизаторов на длительный период обязательна консультация психиатра.

▣ СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

- ▣ **Седативные средства** (лат. *sedatio* – успокоение) – препараты, оказывающие умеренное успокаивающее действие в результате понижения возбудимости ЦНС и ее реактивности к различным раздражающим стимулам.

▣ *Механизм действия*

- ▣ Усиливают и локализуют процессы торможения в коре головного мозга **(бромиды)**. Снижают возбудимость ретикулярной формации и коры головного мозга **(растительные)**.

Фармакодинамика (эффекты) → Показания к применению

Седативный

Легкие неврозы, повышенная раздражительность, нейрогенные заболевания (ГБ, ЯБ, ИБС), легкая бессонница

Потенцирующий

Усиление эффектов средств, угнетающих ЦНС (снотворных), ранние стадии ГБ

Побочное действие → Противопоказания

Снижение умственной и физической работоспособности (бромиды), усталость, сонливость, заторможенность

Деятельность, требующая быстрых психомоторных реакций

- ▣ **Особенностями** седативных средств являются отсутствие серьезных побочных эффектов, поэтому они широко используются в амбулаторной практике и у больных пожилого возраста.
- ▣ При длительном применении препараты брома вызывают **«бромизм»**: общая заторможенность, сонливость, ослабление памяти, апатия, снижение потенции, слезотечение, кашель, насморк, кожная сыпь.
- ▣ **Лечение**: немедленное прекращение приема препаратов, введение больших количеств натрия хлорида (до 20 г в сутки) и обильное питье.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ

Растительного происхождения	Бромиды* и Комбинированные
Персен** Экстракт валерианы Настойка пустырника Новопассит**	Натрия бромид* Корвалол** (валокордин) Валокормид**

Препараты	Эффекты		Побочное действие	Состав
	седативный	спазмолитический		
Натрия бромид	+++	-	++	
Настойка пустырника	++	-	±	
Содержащие валериану				
Экстракт валерианы	+	+	+	
Персен	+	+	+	Валериана, мята, Melissa
Корвалол	++	+	+	Фенобарбитал, масло мяты перечной
Валокормид	+	+	±	Натрия бромид, ландыш, красавка, ментол
Ново-пассит	++	+	+	гвайфенезин, экстракты: боярышника, хмеля, зверобоя, Melissa, пассифлоры, бузины

СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

Расстройство сна (бессонница, сомнические нарушения, инсомния) – одно из часто встречающихся состояний, которое возникает как самостоятельно (первичная бессонница), так и при различной соматической и психической патологии (вторичная бессонница).

Если расстройства сна повторяются более 4 раз в неделю, это требует фармакологической коррекции, так как бессонница (нарушение физиологического ритма в работе ЦНС) приводит к перевозбуждению, утомлению, истощению мозга и, как следствие, к различным формам патологии нейрогенного характера.

Снотворные средства (гипнотики) – это препараты, обладающие способностью восстанавливать процесс засыпания, продолжительность и глубину сна при их нарушении.

Самостоятельная работа по теме: «Средства массовой информации»;
продолжение работы по теме: «Средства массовой информации»;

Сон – это замедление физиологических процессов для переработки информации и восстановления работоспособности.

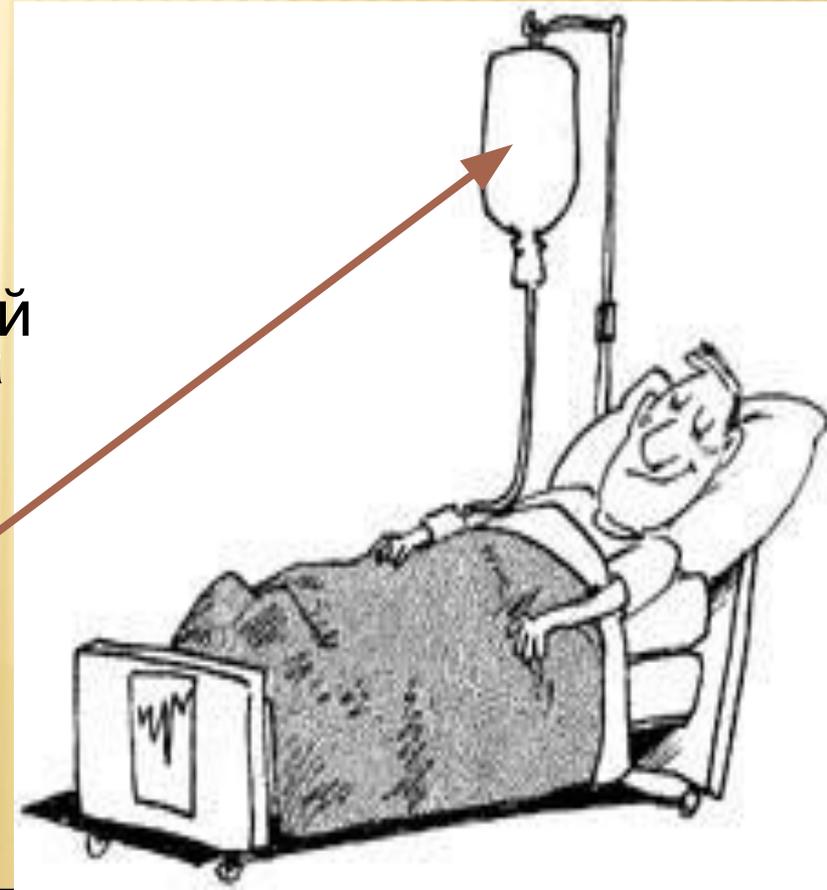
ВИДЫ СНА

1. Естественный - ритмический (ночной), восстановительный.

НОРМАЛЬНЫЙ СОН - быстрое засыпание, несколько чередований фаз медленного и быстрого сна за 6-10 часов, легкое пробуждение. Человек чувствует себя бодрым и выспавшимся.

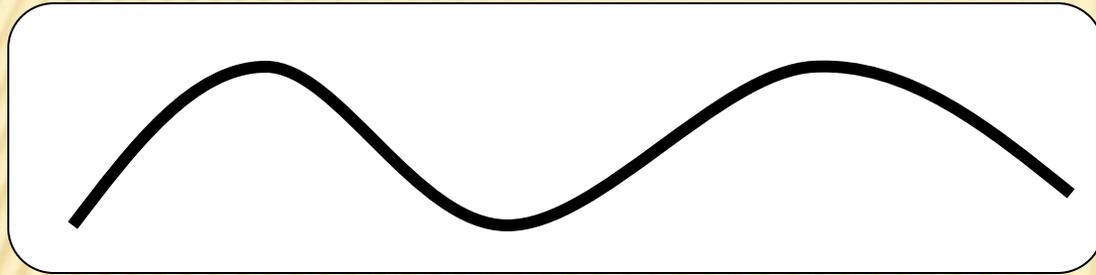
2. Лечебный - медикаментозный, гипнотический, электросон и др.

3. Патологический - количественные и качественные нарушения сна.



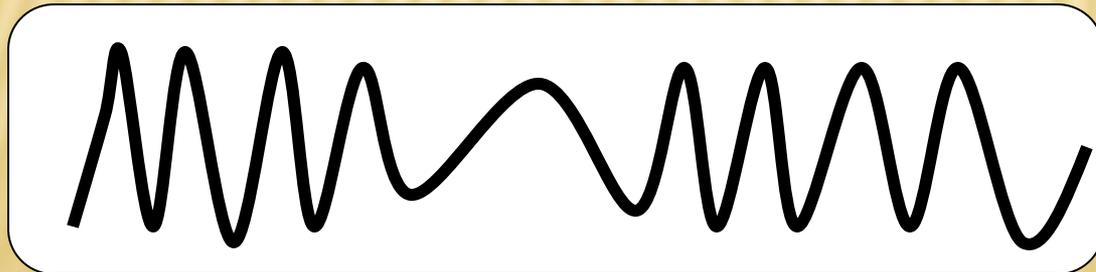
Фазы сна (структура ЭЭГ)

1. Медленноволновой сон (ортодоксальный, спокойный, переднемозговой, синхронизированный, *non-REM-sleep*), продолжительность которого 75-80% от общего времени сна (6 часов).



«Засыпание»

2. Быстроволновой сон (парадоксальный, активный, заднемозговой, десинхронизированный, *REM-sleep*), повторяющийся через каждые 80-90 минут, сопровождающийся сновидениями и быстрыми движениями глаз. Длительность быстроволнового сна составляет 20-25% от общего времени сна (2 часа).



«Сновидения»

Расстройства сна (ВОЗ, 1995 г., МКБ-10) - G47

- 1. Нарушения засыпания.**
- 2. Нарушения глубины сна (поверхностный сон, тревожные сновидения, частые пробуждения).**
- 3. Нарушения продолжительности сна (недосыпание, длительное окончательное пробуждение).**
- 4. Нарушения структуры сна (соотношений фаз).**
- 5. Десинхронизация сна при авиаперелетах, длительном отсутствии естественного освещения, при вынужденном продолжительном бодрствовании.**

Эндогенные регуляторы сна

1. **Серотонин** (индуцирует сон),
2. **Мелатонин** (синхронизирует фазы сна),
3. **ГАМК, энкефалины, эндорфины, Δ -пептид сна, гистамин, ацетилхолин, дофамин, адреналин..**

Структуры - «мишени»

1. **Гипногенные синхронизирующие структуры**
каудальные отделы ретикулярной формации, таламус, гипоталамус - индуцируют сон,
2. **Десинхронизирующие центры бодрствования**
роstralная часть ретикулярной формации - индуцируют пробуждение.

КЛАССИФИКАЦИЯ

I. Снотворные средства с ненаркотическим типом действия

1. Агонисты VZ (ω , омега) рецепторов на γ -субъединицах ГАМК_A-рецепторов

1.1. Агонисты ω_1 - рецепторов:

- **1,4-бензодиазепины**

Короткого действия - Триазолам,
Мидазолам

Среднего (6-8 часов) –

Длительного – Нитразепам Флунитразепам

- **имидазопиридины**

Средней продолжительности - **Золпидем**

1.2. Агонисты ω_1, ω_2 - рецепторов:

- **циклопирролины**

Средней продол-ти - **Зопиклон*** (7,5 мг)

2. Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов
Дифенгидрамин (Димедрол),
Производные этаноламина -
Доксиламин (Донормил)
3. Мелатонин

II. Гипнотические (наркотические) средства

1. Барбитураты -
длительные - Фенобарбитал,
среднего действия - Циклобарбитал,
Этаминал
2. Алифатические соединения
Хлоралгидрат

I. Производные 1,4-бензодиазепина

Нитразепам (Радедорм), Триазолам, Флунитразепам
(Рогипнол)

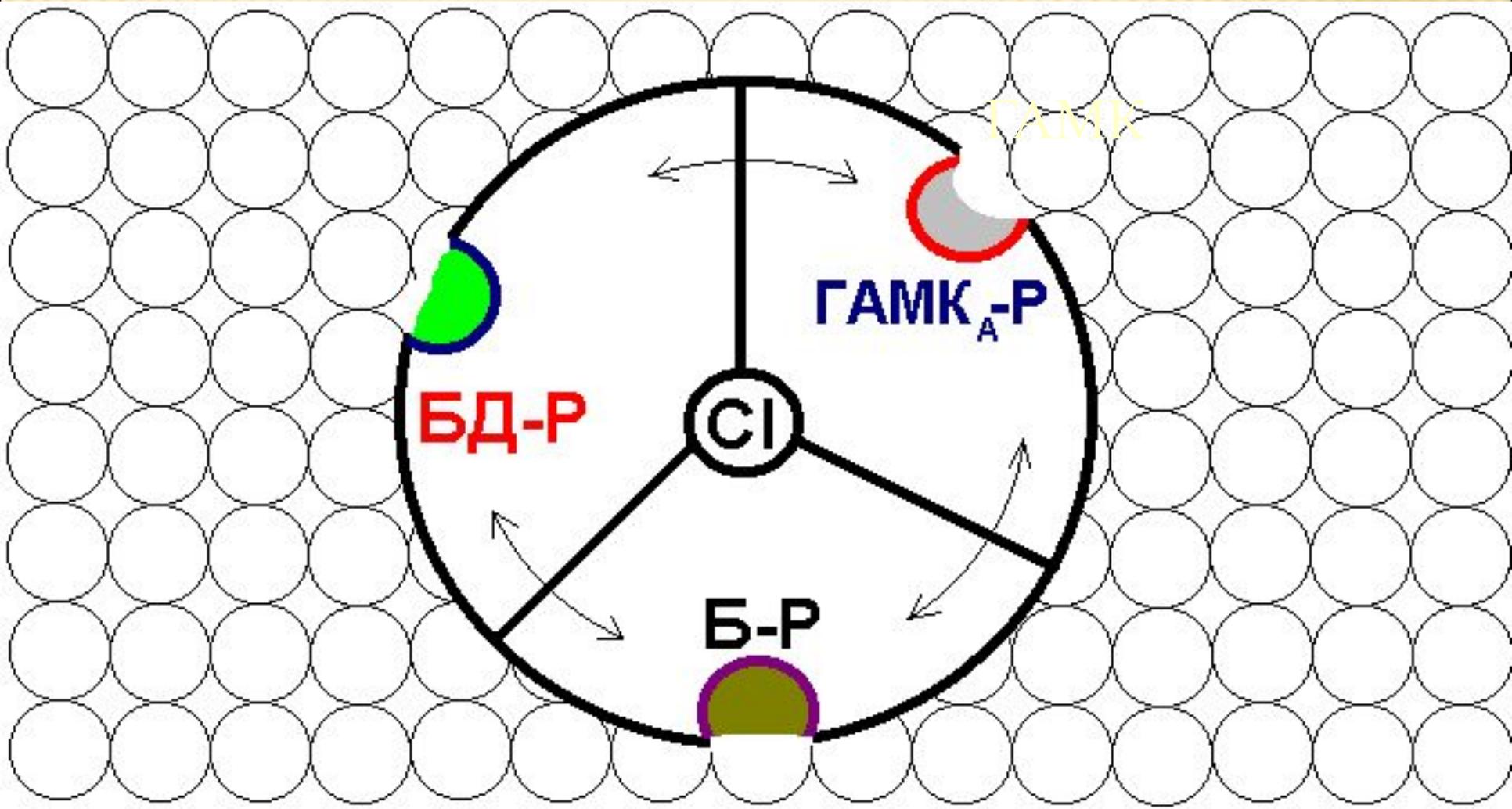
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ - связывание с γ -субъединицей ГАМК_A-VZ-Б-комплекса → повышение чувствительности к ГАМК 2α и 2β -субъединиц → **увеличение частоты открытия хлорных каналов** → гиперполяризация и ↑ тормозного потенциала постсинаптических мембран нейронов ретикулярной активирующей системы ствола мозга.

ПОКАЗАНИЯ - краткосрочное (7-10 дней) лечение бессонницы с трудностью засыпания, частыми ночными и/или ранними утренними пробуждениями.

АНТАГОНИСТЫ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ – флумазенил (*имидазобензодиазепин*), бемеград.

Механизм взаимного потенцирования действия средств, угнетающих ЦНС

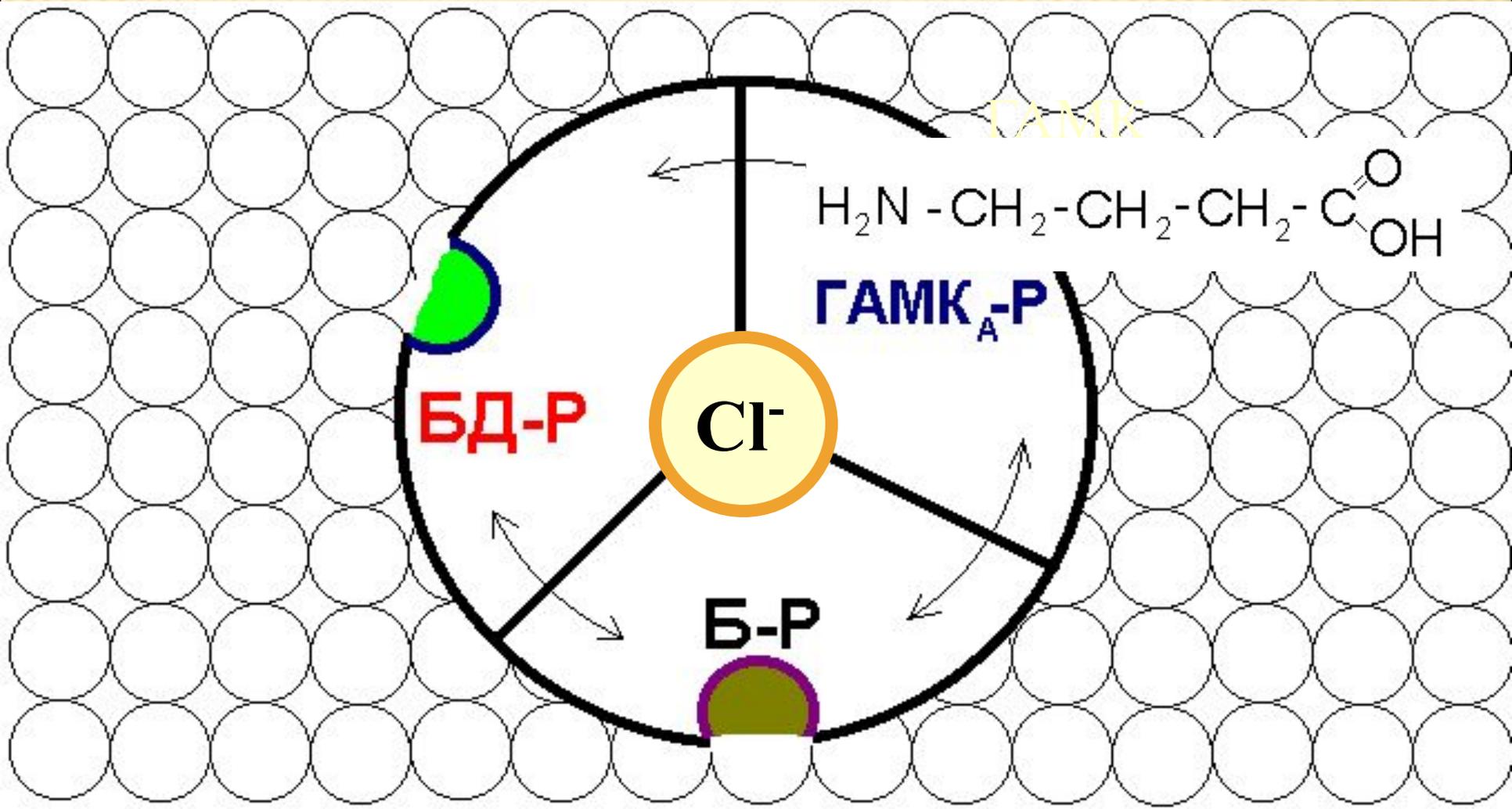
Хлорный ионофор (канал) в состоянии покоя (закрыт)



Механизм взаимного потенцирования действия средств, угнетающих ЦНС

Физиологическое открытие канала

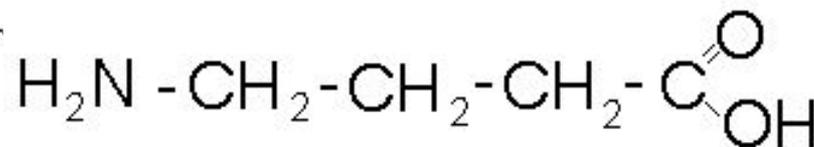
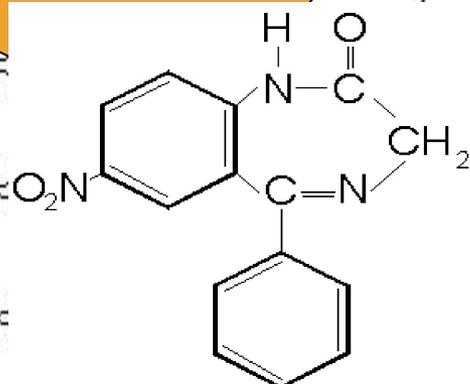
ГАМК



Механизм взаимного потенцирования действия средств, угнетающих ЦНС

Бензо-
дiazепины

ГАМК

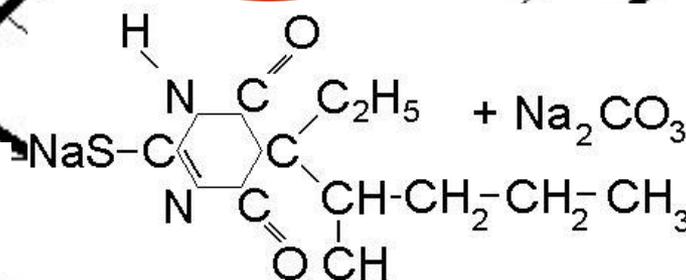


ГАМК_A-P

БД-Р



ТИОПЕНТАЛ



Нитразепам (5 и 10 мг) – снотворное, анксиолитическое, противосудорожное ЛС+ центральный миорелаксант.

ПОКАЗАНИЯ - бессонница и лечение некоторых форм судорог (у детей до 2-х лет). $T_{1/2}$ – 24-36 час.

Побочные действия – последствие: сонливость, замедление реакции, эмоциональное безразличие, нарушения походки. С алкоголем - агрессивность, возбуждение со страхом. Нарушает тонус перстневидных мышц (нарушения глотания).

Противопоказания - гиперчувствительность, лекарственная зависимость, наркомания, острые отравления средствами, угнетающими ЦНС (в том числе алкоголь), беременность и лактация.

II. Производные барбитуровой кислоты

Сфера применения - в составе комбинированных снотворных препаратов + протективные средства при гипоксии и токсическом повреждении мозга + средства для лечения эпилепсии (фенобарбитал)

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ - аллостерическая активация ГАМК_A-рецепторов, и **увеличение длительности** периода открытия хлорных каналов.

Отличия от ВЗ - не ↑ частоту открытия хлорных каналов, сокращают быстроволновой сон, индуцируют микросомы печени, более опасны в плане развития зависимости и риска отравления.

Антагонист барбитуратов - бемегрид

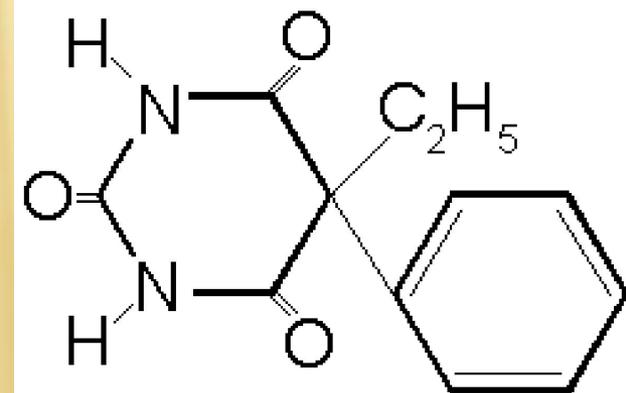
Фенобарбитал (50 - 100 мг, детские табл. по 5 мг).

Оказывает снотворное, седативное, спазмолитическое и противоэпилептическое действие за счет неизбирательного угнетения ЦНС.

Полностью всасывается в ЖКТ; C_{\max} - 1-2 часа; на 50% связывается с белками плазмы крови, медленно и равномерно распределяется в различных органах и тканях.

$T_{1/2}$ составляет у взрослых 2-4 суток, до 7 суток у новорожденных.

**ДЛИТЕЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩИЙ
БАРБИТУРАТ**



Медленно выделяется из организма (**кумулярует**); метаболизируется в печени; неактивный метаболит (4-оксифенобарбитал) выделяется почками в виде глюкуронида, а около 25% - в неизмененном виде.

Показания: бессонница, эпилепсия, спазм периферических артерий, судорожный синдром при беременности (эклампсия).

Побочные действия: выраженное последствие: общее угнетение, продолжающаяся сонливость, двигательные расстройства, гипотония, кожная сыпь

Механизм действия снотворных препаратов

**Угнетают полисинаптические структуры
головного мозга.**

**Ослабляют активирующую импульсацию из
ретикулярной формации на кору головного мозга.**

**В механизме действия производных
бензодиазепина и барбитуровой кислоты ведущую
роль играет взаимодействие их с
бензодиазепиновыми и барбитуратными
рецепторами барбитурат-бензодиазепин-ГАМК-
рецепторного комплекса, что приводит к усилению
действия естественного тормозного медиатора
ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты).**

Снотворные

<i>Фармакодинамика (эффекты) → Показания к применению</i>	
Снотворный	Нарушение сна
Потенцирующий	Усиление действия средств, угнетающих ЦНС, премедикация
Седативный (малые дозы), противосудорожный, анксиолитический	Легкие неврозы, невротический синдром, эпилепсия
<i>Побочное действие → Противопоказания</i>	
Апатия, сонливость, заторможенность	Работа, требующая быстрых психомоторных реакций

Большинство снотворных средств вызывают нарушение структуры сна, синдромы „последствия”, „отдачи”, „отмены”, физическую и психическую зависимость, привыкание, кумулируют (особенно барбитураты).

Наиболее близки к идеальным снотворным средствам – зопиклон и золпидем.

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА

ЛС, которые предупреждают или ослабляют судороги

Судороги - непроизвольные сокращения
мышц:

- **периферические** (обычно - переохлаждение или ишемия)
 - дефицит калия и магния в мышцах,
 - избыток кальция в мышцах,
- **центральные** - **эпилепсия**, травма, инфекция, опухоль, интоксикация, **паркинсонизм**, кома.

Эпилепсия (G40) - это хроническое заболевание ЦНС с судорожными припадками и специфической психопатией.

Судорожные припадки (судороги скелетных мышц):

I. Генерализованная эпилепсия (общие судороги всех мышц).

1. Большие судорожные припадки

(*grand* - большой, *mal* - болезнь) - генерализованные клонико-тонические судороги с потерей сознания, заканчивающиеся общим расслаблением мышц.

2. Малые судорожные припадки

(*petit* - небольшой, *mal* - болезнь), кратковременные (5-10 сек.) приступы потери сознания.

II. Парциальная эпилепсия (миоклонус-эпилепсия, фокальная, Кожевническая) - судороги отдельных мышц с потерей или без потери сознания.

G41 Эпилептический статус - следующие одни за другими или непрекращающиеся генерализованные судороги.

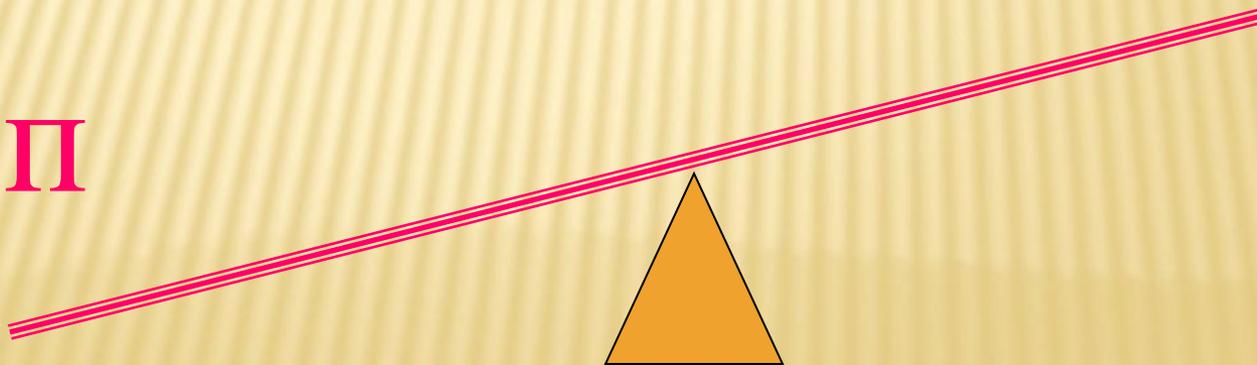
Причина развития центральных судорог -
нарушение баланса между:
тормозными медиаторами (ГАМК, глицин), и
возбуждающими (глутамат, аспаргинат).

Глу,

Асп

ГАМК,

Глицин



ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ЛС

I. ГАМК-ергические средства:

Барбитураты

Фенобарбитал

Бензодиазепины

Клоназепам

Вальпроаты (блокаторы ГАМК-трансаминазы и Ca^{2+} каналов)

Натрия вальпроат*(300 мг)

II. Блокаторы Ca^{2+} каналов Т-типа:

Сукцинимиды

Этосуксимид

III. Блокаторы натриевых каналов

Иминостильбены

Карбамазепин* (Тегретол, Финлепсин - 200 мг)

Производные гидантоина

Фенитоин (Дифенин)

IV. Ингибиторы возбуждающих АМК, блокаторы Na^+ и Ca^{2+} каналов

Ламотриджин*

V. ЛС, купирующие эпилептический статус

Диазепам, средства для наркоза.

Вальпроевая кислота (300 мг) -

предупреждает любые формы судорог.

ФАРМАКОКИНЕТИКА - легко всасывается из ЖКТ в кровь, C_{\max} - через 2 ч (зависит от лекарственной формы). Связывание с белками крови - дозозависимое: 90-95% при низкой концентрации препарата в сыворотке крови. 80-85% при увеличении его концентрации. $T_{1/2}$ от 6 до 16 ч. Метаболизируется в печени. Выделяется с мочой.

Побочные эффекты - панкреатит, ухудшение свертываемости крови; нарушения зрения

Карбамазепин

(Тегретол, Финлепсин - 200 мг)

Оказывает выраженное противосудорожное (противоэпилептическое), антидепрессивное (тимолептическое), нормотимическое и обезболивающее действие.

Фармакокинетика - полностью всасывается из ЖКТ в кровь. C_{\max} достигается в течение 4,5 часов. $T_{1/2}$ 5-8 часов. Объем распределения равен 0,8-2,0 л/кг. $C_{\text{в грудном молоке}} = 60\%$ от $C_{\text{плазменной}}$

Белками плазмы связывается на 76%.

Метаболизируется в печени (97%). Выводится из организма с мочой (72%) и через ЖКТ (28%).

ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- это лекарственные средства,
применяемые для лечения

ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

- G20 Болезнь Паркинсона
- G21 Вторичный паркинсонизм

Болезнь Паркинсона (дрожательный паралич) – заболевание, возникающее при поражении 70% и более базальных дофаминергических ганглиев.

Проявления заболевания:

акинезия (скованностью движений),
ригидность (повышением тонуса мышц),
тремор (дрожанием конечностей).

Паркинсонизм описан английским врачом Джеймсом Паркинсоном в XVIII веке, встречается у 1% населения до 60 лет и у 5% более старшего возраста.

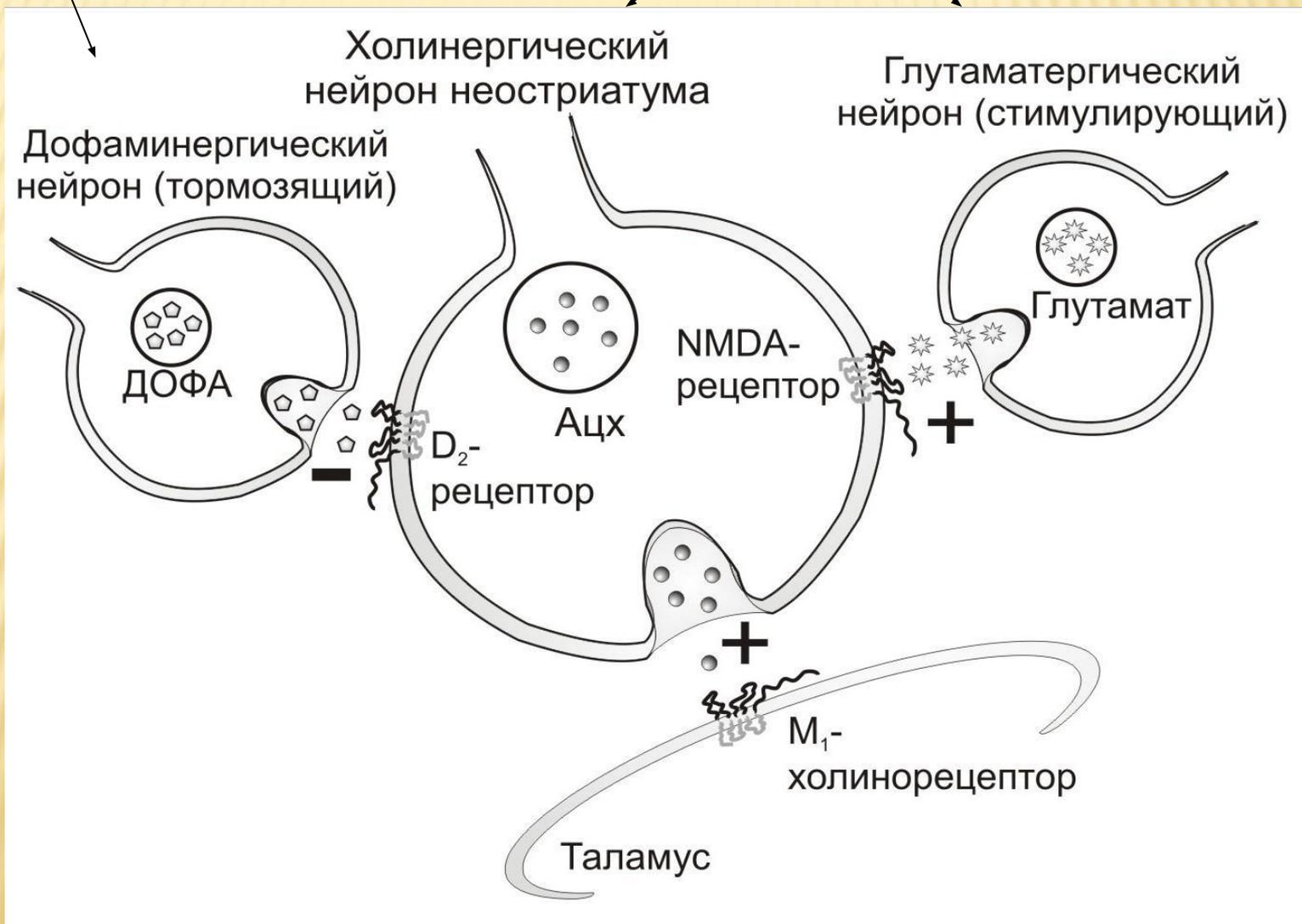
Причина болезни П.- аутосомно-доминантное наследование неполноценности ферментативных систем обмена катехоламинов в ЦНС (или свободные радикалы).

Причина синдрома П.– инфекции (энцефалит), травмы, НК интоксикации (СО этанол) RW



Хвостатое ядро +
Скорлупа =
Неостриатум

Черное ядро



Формы паркинсонизма:

- 1. Дрожательный** (\uparrow АХ, легкий) – постоянный тремор рук, головы при нормальном тоне мышц и сохранении темпа произвольных движений.
- 2. Ригидно-брадикинетический** (\downarrow дофамина, тяжелый) - повышение тонуса мышц, скованность произвольных движений вплоть до полной обездвиженности.
- 3. Дрожательно-ригидный** (смешанный) – тремор (4-8 Гц), усиливающийся при волнении, практически исчезающий во сне. К тремору постепенно присоединяется скованность.

КЛАССИФИКАЦИЯ

I. Дофаминергические препараты

Предш. дофамина: **Леводопа*** (по 100-250 мг, 3-4 р./день после еды)

Комбинированные средства (+ ингибиторы декарбоксилирования в ЖКТ):

Наком, Синемет (+Карбидопа), **Мадопар** (+Бенсеразид)

Стимуляторы выделения дофамина:

Амантадин (Мидантан)

Ингибиторы MAO B: **Селегилин** (Депренил)

Стимуляторы дофаминовых рецепторов:

Бромокриптин (Парлодел)

II. Антихолинергические препараты

Тригексифенидил* (Циклодол, таб. 2,5 мг 3-4 р.д.)

Дифенилтропин, Бипериден (Акинетон) - ~

III. Ингибиторы КОМТ

Энтакапон

Леводопа (100-250 мг) – непосредственный предшественник дофамина, способный проникать в мозг и устранять акинезию.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ -

в неповрежденных дофаминергических нейронах:



В меньшей степени уменьшает ригидность, не влияет на тремор.

ФАРМАКОКИНЕТИКА - всасывается из ЖКТ за счет активного транспорта, в той же системе доставки (система транспорта аминокислот) через мембраны, что и в головном мозге. Поэтому белки пищи - снижают абсорбцию.

В стенке кишечника и в печени Леводопа подвергается интенсивному метаболизму декарбоксилазой ароматических аминокислот, что приводит к превращению в дофамин более 90% введенного препарата.

Образовавшийся в периферических тканях дофамин не проникает в мозг и вызывает ряд побочных эффектов.

Селегилин (5 мг) - селективный ингибитор MAO-B в ткани мозга. Этот фермент избирательно разрушает дофамин, не действуя на норадреналин и серотонин.

Селегилин, уменьшает разрушение дофамина в нейронах черной субстанции, что позволяет уменьшить дозу Леводопы в среднем на 30%.

Показания: тяжелые формы болезни и синдрома Паркинсона (за исключением лекарственного паркинсонизма).

Побочные эффекты: тошнота, гипотония, нарушение способности к концентрации внимания и спутанность сознания.

Бромекриптин (2,5 мг) - селективный агонист D_2 -дофаминовых рецепторов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА - хорошо всасывается (около 65-95%), период полуабсорбции - 20 мин. В результате первого прохождения через печень только 7% дозы поступает в кровь в неизмененном виде.

$T_{1/2}$ - 2-8 ч (50-70 ч для метаболитов).

Выведение - через печень, около 6% - через почки.

Показания: тяжелые формы болезни и синдрома Паркинсона, в том числе - лекарственный паркинсонизм.

Тригексифенидил (циклодол, - 2,5 мг).

Оказывает центральное холиноблокирующее действие. Преимущественно уменьшает тремор и мышечную ригидность, слабо влияет на акинезию (невозможность произвольных движений или их изменения по силе, объёму, скорости вследствие параличей)

Дифенилтропин, Бипериден – близкие по свойствам с тригексифенидилом.

Побочные эффекты –

периферические - нарушения зрения, обострение глаукомы, сухость во рту, сердцебиение, задержка мочеиспускания

центральные - нарушения памяти и концентрации внимания, особенно у пожилых

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !



Главврач



Зам. главврача



Зав. отделением



Старшая медсестра



Рядовой врач



Интерн

ok.ru/wiseacre