

Анксиолитики (транквилизаторы)

Транквилизаторы

Анксиолитический (транквилизирующий) эффект (лат. tranquillium - спокойствие, покой; лат. anxius – тревожный, полный боязни, страха, греч. lisis - растворение). Иногда транквилизаторы называют атарактиками (лат. ataraxia - невозмутимость, спокойствие)

Основной эффект – ↓внутреннего напряжения, ↓беспокойства, тревоги, страха, раздражительности, агрессивности, появляются чувство покоя, уравновешенности, безразличия к окружающей среде, ↓двигательная активность, при этом не наступает нарушений сознания или интеллекта.

Применяют при невротических и неврозоподобных состояниях. На вегетативную иннервацию большинство препаратов не влияет, не вызывают экстрапирамидных нарушений.

Классификация

(по химическому строению)

Препараты бензодиазепинового ряда

ДИАЗЕПАМ (реланиум, сибазон, седуксен)

ФЕНАЗЕПАМ

ХЛОРДИАЗЕПОКСИД (элениум, хлозепид)

АЛПРАЗОЛАМ (ксанакс, кассадан)

ЛОРАЗЕПАМ (мерлит, лорам)

НИТРАЗЕПАМ (эуноктин, радедорм)

ОКСАЗЕПАМ (нозепам, тазепам)

ТОФИЗОПАМ (грандаксин)

Производные ГАМК

ФЕНИБУТ

Производные азапирона

Агонисты серотониновых рецепторов

БУСПИРОН

Другие производные

ГИДРОКСИЗИН (атаракс)

БЕНАКТИЗИН (амизил)

МЕБИКАР

МЕПРОБАМАТ (мепротан)

Механизм действия

Бензодиазепины являются агонистами БД-ГАМК-А рецепторного комплекса

Бензодиазепины обладают ГАМК-ергическим действием, ↑ эффективность эндогенной ГАМК, облегчают ГАМК-ергическую передачу, что приводит к ↓ возбудимости ЦНС.

Бензодиазепины действуют прежде всего на ретикулярную формацию, ↑ ее тормозящее влияние на другие отделы ЦНС.

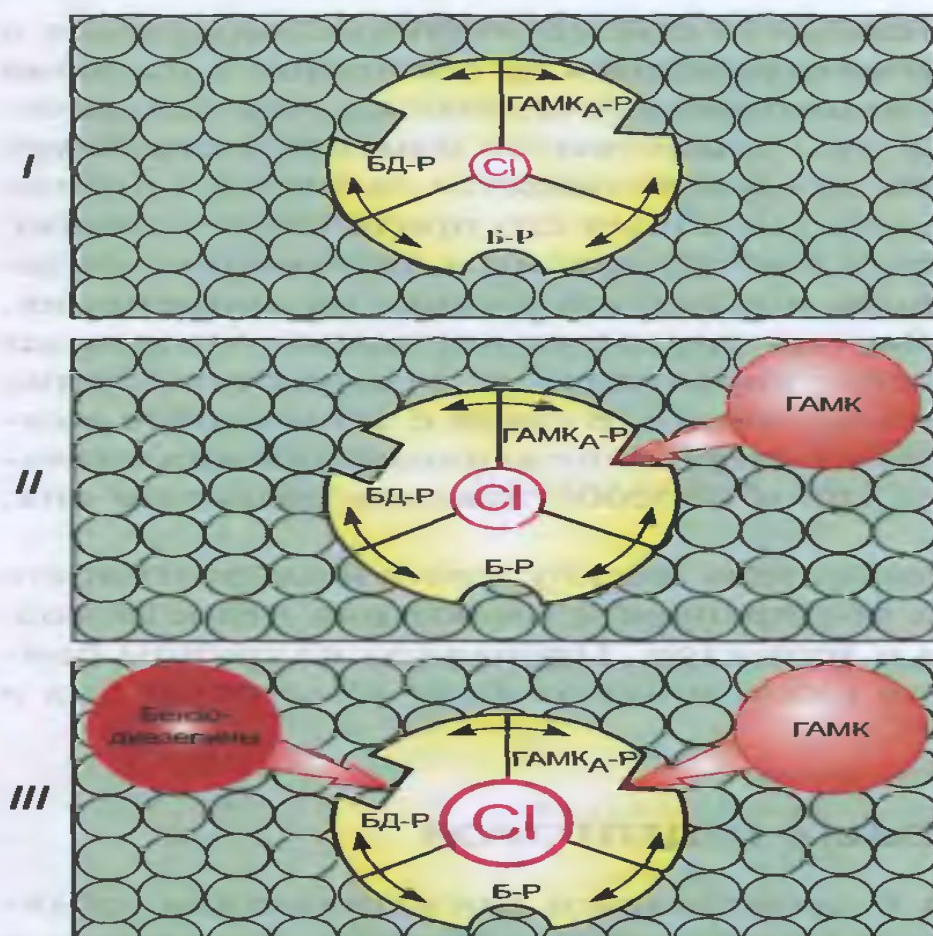
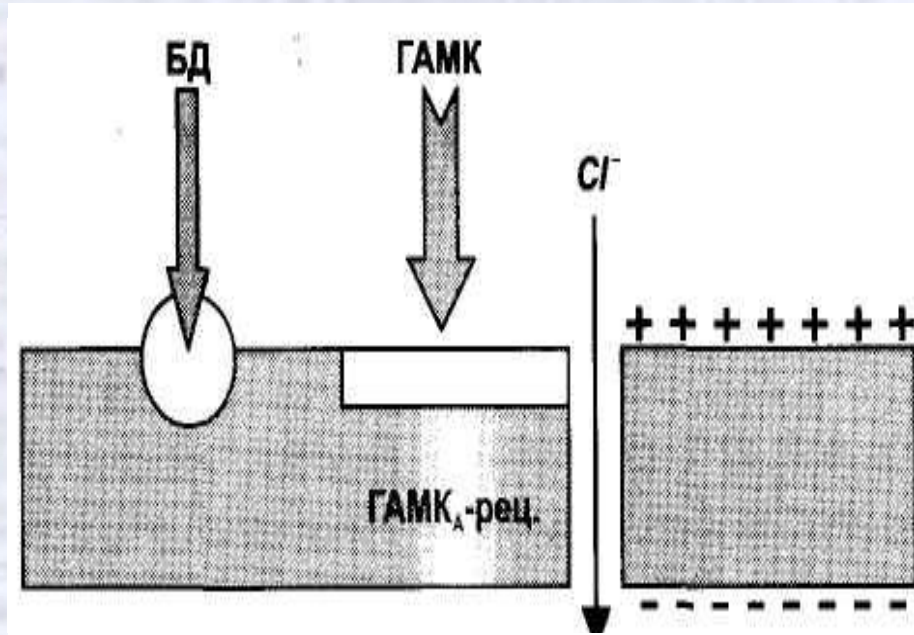


Рис. 7.1. Принцип ГАМК-миметического действия бензодиазепинов и барбитуратов. Представлена условная схема ГАМК_A-бензодиазепин-барбитуратного рецепторного комплекса с ионофором хлора.

I – состояние покоя; II – повышение проводимости хлорных каналов под влиянием ГАМК. Бензодиазепины (III) и барбитураты (IV) алло-стерически усиливают действие ГАМК. Увеличивается поступление ионов хлора внутрь нейрона, что усиливает тормозной эффект. ГАМК_A-Р – ГАМК_A-рецептор; БД-Р – бензодиазепиновый рецептор; Б-Р – барбитуратный рецептор.

IV

Механизм действия транквилизаторов



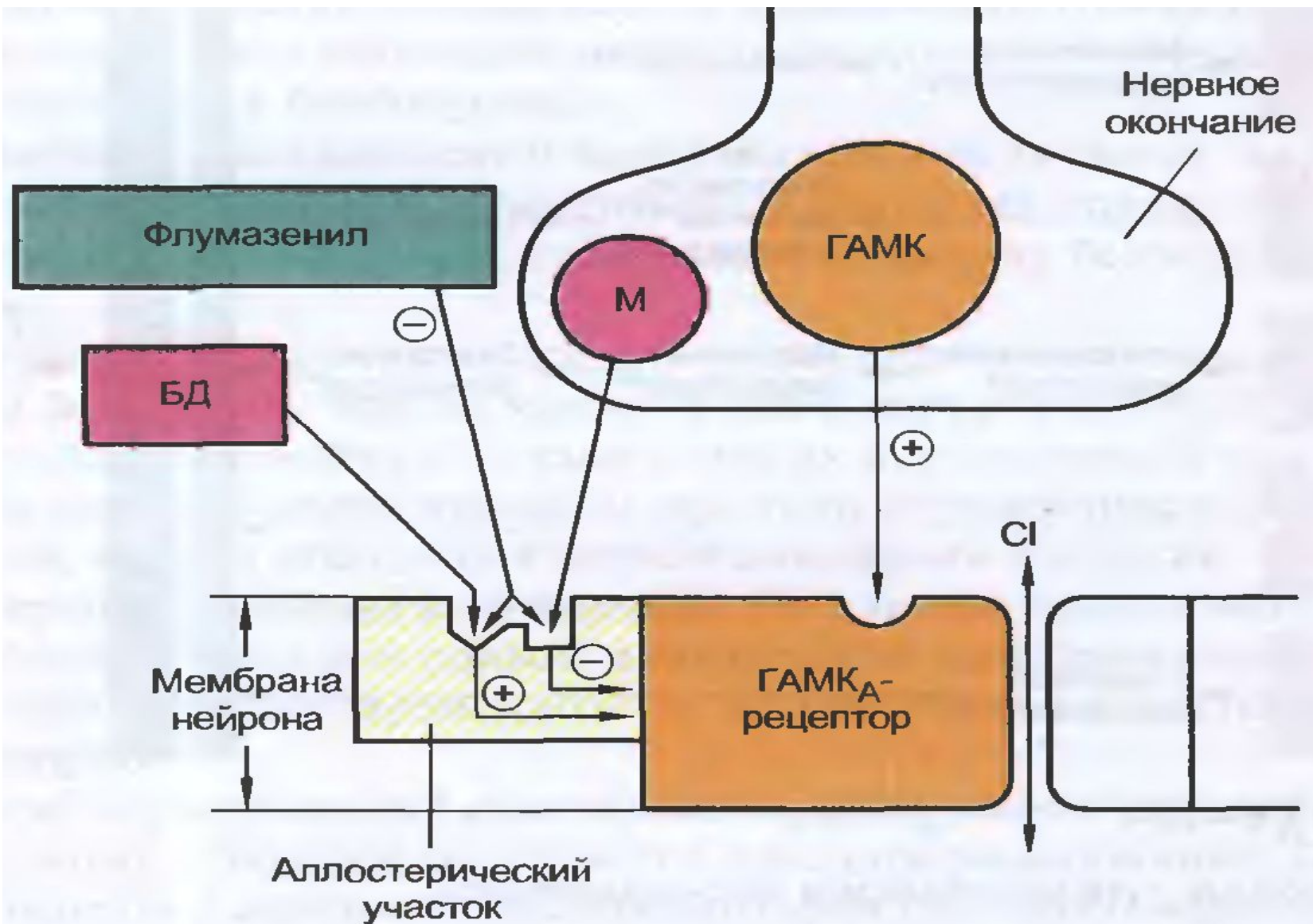


Рис. 11.3. Локализация действия модуляторов ГАМК_A-рецепторов и их антагониста флумазенила.

БД – бензодиазепиновое соединение с ГАМК-миметической активностью; М – эндогенный модулятор (типа DBI: Diazepam binding inhibitor – ингибитор связывания диазепама). Плюс – стимулирующее (активирующее) действие, минус – угнетающее.

Группы анксиолитиков

Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

1. длительного действия ($T_{1/2}$ > 24 ч)

*Феназепам, диазепам =
сипазол = седуксен =*



хлордиазепоксид = хлозепид = элениум

2. средней продолжительности действия ($T_{1/2} = 6-24$ ч)

*Нозепам=оксазепам, лоразепам,
алпразолам.*

3. короткого действия ($T_{1/2} < 6$ ч)

Мидазолам = дормикум

Агонисты (частичные) серотониновых R

буспирон

Мех-м действия - обладает высоким аффинитетом к серотониновым R ГМ подтипа 5-HT_{1A} (соматодендритные аутоR). Их стимуляция приводит к ↓ выработки серотонина. Связываются с дофаминовыми R.

Эффекты - выраженная анксиолитическая активность, нет п/судорожного, седативного, мышечно-расслабляющего дей-я. Эффект развивается ч/з 1-2 нед.

Фармакокинетика - Всасывается в ЖКТ хорошо, >часть инактивируется в печени, → почками.

Побочные эффекты – нервозность, головокружение, головная боль, парастезии, тошнота, диарея.

Анксиолитики разного типа действия

Препараты различны по строению, мех-му действия - *амизил, триоксазин, оксипидин, β-АБ.*

АМИЗИЛ – производный дифенилметана.

Мех-м дей-я – центральный М-ХБ, ↓М-ХР ретикулярной формации ГМ, хар-но действие на периф-е М-ХР.

Эффекты – ↑ действие веществ наркотического типа, опиоидных анальгетиков; п/судорожная активность, ↓ кашлевого рефлекса – центральное действие; ↓ спазма гладких мышц, ↑ зрачка, ↓ секреции желез – периф-е. Анастезирующий и п/гистаминный эффект.

Фармакокинетика – хорошо всасывается из кишечника, действует несколько часов, выводится с мочой.

Побочные эффекты – сухость полости рта, ЧСС↑, ↑ зрачков. П/показан при глаукоме.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

1. Транквилизирующий (анксиолитический) - ↓ тревоги, страха, эмоциональной напряженности (этот эффект связывают с ↑БД-R в лимбической системе и ↓спонтанную активность нейронов гиппокампа, гипоталамуса, РФ ствола мозга).
2. Седативный (общеуспокаивающее дей-е)
3. Миорелаксирующий – ↓ тонуса скелетной мускулатуры (проявляется в виде ощущений слабости, усталости) угнетают спинальные полисинаптические рефлексy и нарушают их супрастинальную регуляцию.
3. Противосудорожный (купирование судорог- диазепам, лечение эпилепсии – клоназепам)
4. Снотворный (нитрозепама, эуноктин, радедорм)

ПОКАЗАНИЯ

*Неврозы и неврозоподобные
состояния:
(раздражительность,
тревога, напряженность,
вспыльчивость и др.
синдромы
непсихотического уровня)*



Применение в соматической медицине

При лечении АД↑, язвенной болезни,
аритмий (транквилизаторы ↓ активность
симпатоадреналовой системы, ↓
вегетативные компоненты
эмоциональных реакций)

Для премедикации, атаралгезии

Купирование судорог

Бессоннице

«ДНЕВНЫЕ» ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

МЕДАЗЕПАМ (синонимы : мезапам,
нобритем, нобриум, рудотель)

МЕБИКАР

ТРИОКСАЗИН (синоним : триметозин)

ТОФИЗОПАМ (грандаксин)

«АТИПИЧНЫЕ» ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

*(Действуют более мягко на нейроны ГМ, не
истощают их, отличаются спектром активности)*

АЛПРАЗОЛАМ (ксанакс, кассадан), имеет все
эффекты, обладает антидепрессивным
действием

БУСПИРОН (буспар) - агонист серотониновых R.

ФЕНИБУТ

БЕНЗОКЛИДИН

Препараты

Феназепам. Назначают внутрь по 0,0005—0,001 г на прием 2-3 раза в день. Формы выпуска: порошок; таблетки по 0,0005; 0,0025 и 0,001 г.

Сибазон. Назначают внутрь по 0,005-0,01 г на прием 2—3 раза в день. При нарушениях сна назначают по 0,005—0,01 г на ночь. Форма выпуска: таблетки по 0,005 г.



Седативные средства

Обладают умеренно успокаивающим действием.

К этой группе относят:

а) препараты неорганического происхождения (бромиды)

б) препараты растительного происхождения (валерьяна, пустырник)

в) комбинированные препараты

КЛАССИФИКАЦИЯ

Препараты из растений (органического происхождения)

ВАЛЕРИАНА корневища с корнями
(эфирное масло, валериановую к-ту,
борнеол, органические кислоты,
алкалоиды, дубильные вещества.

ПУСТЫРНИК трава (эфирное масло,
алкалоиды, сапонины, дубильные вещества)

ПАССИФЛОРА трава

ПИОН УКЛОНЯЮЩИЙСЯ

МЯТА ПЕРЕЧНАЯ

МЕЛИССА

Препараты брома

(неорганического происхождения)

НАТРИЯ БРОМИД

КАЛИЯ БРОМИД

Мех-м – ↑ процессов торможения в головном мозге

ФК – всасывается из ЖКТ, $T_{1/2} = 12$ дней. → почками, кишечником, потовыми, молочными железами.

Применение – неврозы, ↑ раздражимость, бессонница, редко – эпилепсия

Побочные – кумуляция, причина отравлений – бромизм (заторможенность, апатия, нарушение памяти, кожные поражения, воспаления слизистой – насморк, кашель, конъюнктивит).

Лечение бромизма – прекращение приема, усиление выведения (назначение большого кол-ва натрия хлорида, обильное питье, мочегонные)

Комбинированные препараты

(содержат органические и неорганические соединения)

КОРВАЛОЛ

ВАЛОКОРДИН

(этиловый эфир & - бромизовалериановой кислоты, фенобарбитал, масло мяты перечной).

ВАЛОКОРМИД

(настойка валерианы, настойка ландыша, настойка красавки, NaBr, ментол).

ВАЛОСЕДАН

(экстракт валерианы, настойка хмеля, настойка боярышника, настойка ревеня, барбитал - натрия)

ДОРМИПЛАНТ

(экстракт корня валерианы, листья Melissa)

НОВОПАССИТ

(экстракт Passiflora, экстракт валерианы, экстракт зверобоя, экстракт боярышника)

МИКСТУРА БЕХТЕРЕВА

(настойка горичвета весеннего, натрия bromide, codeine phosphate)

МИКСТУРА КВАТЕРА

(настойка валерианы, мяты, натрия bromide, sulfate magnesium, caffeine)

БРОМКАМФОРА

Препараты.

На бромид. Назначают внутрь (в таблетках, растворах и микстурах) из расчета по 0,1 — 1 г препарата на прием 3—4 раза в день. Формы выпуска: порошок; таблетки по 0,5 г; 3% раствор.

Настойка валерианы.

Назначают внутрь по 20—30 капель на прием 3—4 раза в день. Форма выпуска: флаконы по 25 мл.

Настойка пустырника.

Назначают внутрь по 30-50 капель. Форма выпуска: флаконы по 25мл.



ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

(психотонические препараты)

препараты, стимулирующие все основные **f** ГМ, актив-е физич-ю и психич-ю работоспособность
Они ↓сонливость, ↓усталость, ↑настроение, ↑мышечную активность, временно ↓потребность в сне, чувство голода, жажды.

Их правомерно называть

ПСИХОМОТОРНЫЕ СТИМУЛЯТОРЫ

КЛАССИФИКАЦИЯ

(по химической структуре)

Производные пурина (метилксантины)

КОФЕИН и препараты его содержащие

Производные фенилалкиламина (амфетаминовые)

АМФЕТАМИН (фенамин)

МЕТИЛФЕНИДАТ (центедрин)

Сиднонимины

МЕЗОКАРБ (сиднокарб)

Производные адамантана

БРОМАНТАН

Производные пиперидина - *пиридрол, меридил*

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Мех-м действия у различных ЛС неодинаков.

Фенилалкиламины:

стимулируют выброс КА (преимущ-но НА и дофамина) в синаптическую щель из пресинаптических окончаний
блокируют их обратный захват

Пурины (метилксантины)

блокируют пуриновые P1-R мозга

Фармак-кая хар-ка группы кофеина

Кофеин - алкалоид, сод-ся в листьях чая, зернах кофе, какао.

Оказывает на ЦНС:

Психостимулирующее действие (прямое возбуждающее действие на кору ГМ)

Аналептическое (оживляющее) действие –
↑дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга.

Кофеин возбуждает центр n.vagus

Кофеин обладает центральным и периферическим действием, которое может быть противоположным

На сердце

стимулирующее – прямое (периферическое)

угнетающее – центральное (действие на центр n.vagus)

На сосуды

периферическое действие - **↑ сосудов**

центральное действие - **↓ сосудов**

Конечный эффект кофеина на сосуды
определяется исходным состоянием сосудов и
зависит от их расположения

Сосуды сердца и почек преимущественно ↑,
сосуды мозга ↓

Кофеин оказывает бронхорасширяющее д-е
(родств. –эуфиллин)

Кофеин ↑диурез

Кофеин ↑секрецию пепсина и соляной кислоты

Кофеин ↑сод-е жирных к-т и глицерина в крови

Кофеин ↑гликогенолиз и липолиз
Кофеин вызывает привыкание

ПРИМЕНЕНИЕ:

для преодоления усталости, сонливости,
↑физической и умственной
работоспособности.

Как аналептик – для ↑дыхания и сердечно-
сосудистой деятельности.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: тошнота, рвота,
беспокойство, ↑возбудимость, бессонница.

Фенилалкиламины

Самые сильные психостимуляторы

Выражено влияют на обмен катехоламинов

Сильно выражены периферические эффекты
(адреномиметический эффект)

АМФЕТАМИН может кумулировать, вызывать
лекарственную зависимость, привыкание

-Повышает возбудимость

-Подавляет чувство голода

-Стимулирует физическую, психическую
работоспособность

Применение: лечение нарколепсии,
последствий энцефалита, астенический с-м

Сиднонимины

СИДНОКАРБ

- Обладает мягким психостимулирующим эффектом
- Эффект развивается медленно, сохраняется длительно
- Не дает заметного психомоторного возбуждения
- Обладает свойствами адаптогенов

Фенамин

По **структуре** аналогичен адреналину и НА.

Мех-м – способность высвобождать из пресинаптических окончаний НА и дофамин, ↑соответствующие R.

Эффект - ↑восходящую РФ ствола, отдельные образования лимбической системы и ↓неостриатум. На выработку условных рефлексов в малых Д оказывает (+) влияние, в больших – ↓их. Влияя на пищеварительный центр гипоталамуса, ↓чувство голода. ↑влияние на центр дыхания при его угнетении. ↑↑влияние оказывает на периф-е α - и β -АР.

ФК - из ЖКТ → хорошо, быстро проникает ч/з ГЭБ, биотрансформируется частично, →почками в неизменном виде. $T_{1/2}=12$ ч. При длит-м применении кумулирует, развивается привыкание, лекарственная зависимость.

Применяют при невротических субдепрессиях, нарколепсии, аналогичных состояниях сопровождающихся сонливостью, для ↑работоспособности. Иногда назначают в качестве аналептика при отравлении наркотическими веществами. **При передозировке** – возбуждение, беспокойство, бессонница, ↑ЧСС. **П/показания** – атеросклероз, ГБ, бессонница, старческий возраст. Применяют редко.

Сиднокарб

•Таб по 0,005; 0,01 и 0,025. Внутрь по 0,05-0,25. **Мех-м** – активация НАергической системы. **Эффект** развивается постепенно и сохраняется длит-е время. Эйфории и длит-го возбуждения нет. Отсутствует периф-й симпатомим-й эффект. **При передозировке** – возбуждение, бессонница, небольшое ↑АД.

Кофеин _{0,05-0,1}. Сод-ся в листьях чая, семенах кофе, какао, колы.

Эффект - сочетает психо↑ и аналеп-е свойства. ↑кору ГМ, ↑психическую деят-ть, ↑умственную и физич-ю, двигат-ю актив-ть. Влияние на высшую нервную деят-ть зависит от Д: в малых ↑, в больших – ↓. Стимуляция дыхательного и сосудодвиг-го центра – ↑и углубление дыхания. Прямое ↑ действие на миокард – ↑ЧСС, аритмия. Центральные и периф-е компоненты – ↑сосудодвигательного центра – ↑тонуса сосудов, а влияя на гладкие мышцы сосудов – ↓их тонуса. ↑основной обмен, секрецию желез желудка, диурез с ↓процессов реабсорбции ионов Na и воды.

ФК - хорошо → из кишечника. > часть подвергается биотрансформации, → почками. При длит-м приеме – < привыкание (психически).

Применяют для ↑психич-й дея-ти, утомлении, мигрени, ↓АД.

Побочные – тошнота, рвота, возбуждение, бессонница, ↑ЧСС,

Литература

- Цыганков Б.Д, Овсянников С.А. - Психиатрия. Руководство для врачей, 2011 г
- Снежневский А.В. - Руководство по психиатрии, 1983г