

**ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ**



**Фармацевтический факультет**

**Кафедра фармакологии**



---

# **Средства, действующие преимущественно на ЦНС**

**Лекция 1**

**Кудряшов Никита Викторович**

**Старший преподаватель кафедры фармакологии  
фармацевтического факультета**

**Москва, 2015 г**

# СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО НА

## ЦНС

- Нейролептики (антипсихотики)
- Нормотимики (антиманиакальные)
- Анксиолитики (транквилизаторы)
- Седативные средства (успокоительные)
- Психостимуляторы
- Ноотропные средства

# НЕЙРОЛЕПТИКИ (АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА)

К нейролептикам относятся средства, предназначенные для лечения психозов и других тяжелых психических расстройств.

## Нейролептики (антипсихотические средства)

### Типичные

- В большей степени блокируют **дофаминовые рецепторы**, чем серотониновые
- Вызывают **лекарственный паркинсонизм**

### Атипичные

- В большей степени блокируют **серотониновые рецепторы**, чем дофаминовые
- **Не вызывают** лекарственного паркинсонизма

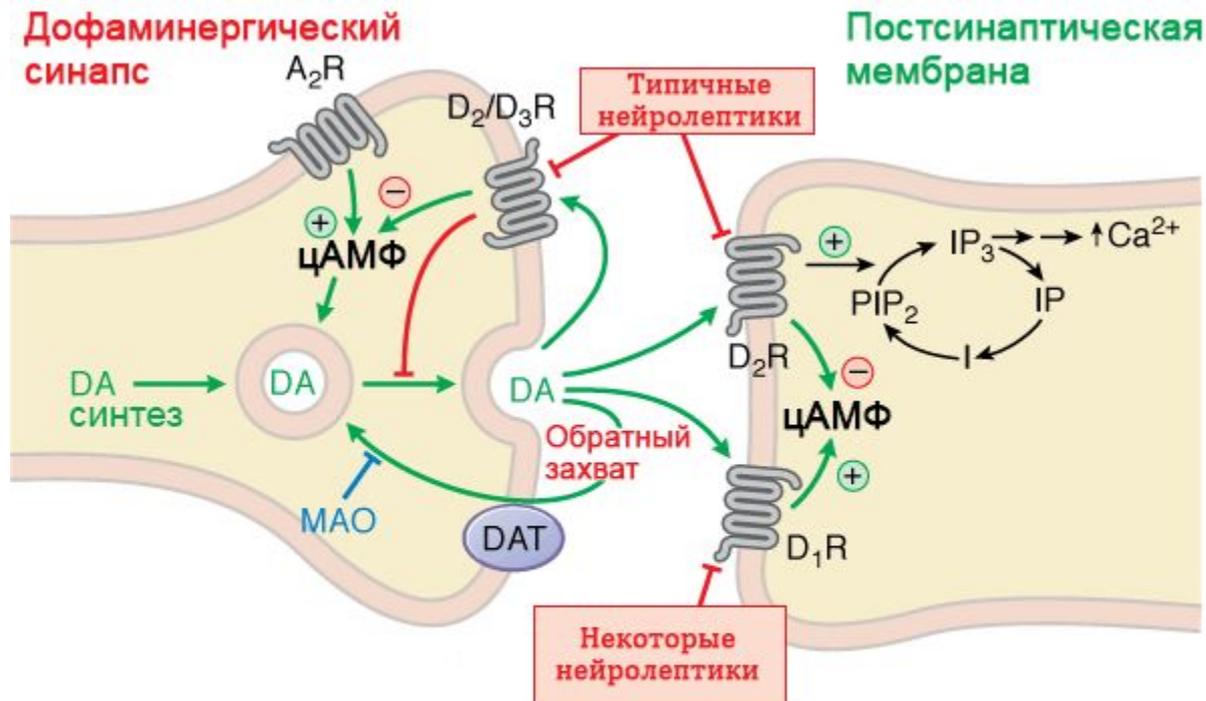
## Типичные нейролептики

- 1. Производные фенотиазина**
  - **Алифатические**  
Хлорпромазин (аминазин)  
Левомепромазин (тизерцин)
  - **Пиперазиновые**  
Трифлуоперазин (трифтазин)
  - **Пиперидиновые**  
Тиоридазин (сонапакс)
- 2. Производные бутирофенона**  
Галоперидол  
Дроперидол
- 3. Производные тioxантена**  
Хлорпротиксен

## Атипичные нейролептики

- 1. Дибензодиазепины**  
клозапин
- 2. Тиенобензодиазепины**  
оланзапин
- 3. Дибензотиазепины**  
кветиапин
- 4. Замещенные бензамиды**  
сульпирид, амисульпирид
- 5. Бензизоксазолы**  
рисперидон
- 6. Дигидрокарбостирилы**  
арипипразол

# ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ ТИПИЧНЫХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*: [www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com)  
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

## Сокращения:

DA – дофамин

DAT – дофаминовый переносчик

цАМФ – циклический аденозин монофосфат

MAO – моноаминоксидаза

D<sub>1</sub>R, D<sub>2</sub>R, D<sub>3</sub>R – дофаминовые рецепторы

PIP<sub>2</sub> – фосфоинозитол дифосфат

IP<sub>3</sub> – инозитол трифосфат

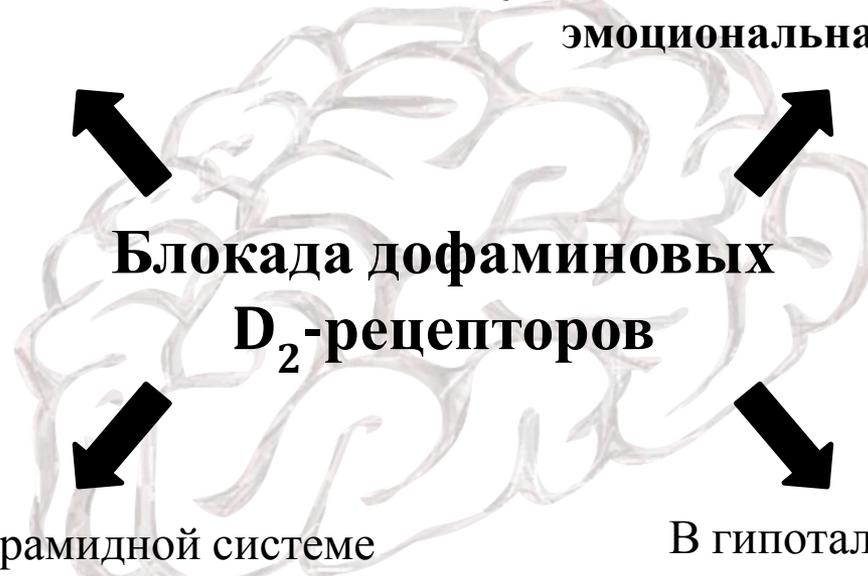
IP – инозитол фосфат

# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТИПИЧНЫХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

---

В триггер-зоне рвотного центра  
(противорвотное действие)

В мезолимбической и  
мезокортикальной зоне  
(антипсихотическое действие и  
эмоциональная тупость)



**Блокада дофаминовых  
D<sub>2</sub>-рецепторов**

В экстрапирамидной системе  
(лекарственный  
паркинсонизм)

В гипоталамусе  
(гипотермия и  
гиперпролактинемия)

**NB!** Типичные нейролептики эффективно устраняют **позитивную симптоматику** психоза – бред и галлюцинации

# ПРОЧИЕ РЕЦЕПТОРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТИПИЧНЫХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

---

**Блокада гистаминовых  
рецепторов 1 типа  
(H1-рецепторов)**



**Выраженный седативный  
эффект**

**Блокада альфа-  
адренорецепторов  
(центральных и  
периферических)**



**Седативный эффект и  
ортостатическая гипотензия**

**Блокада мускариновых  
холинорецепторов**



**Атропиноподобное действие**

# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АТИПИЧНЫХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Воздействие на  
дофаминергическую передачу  
в ЦНС



Препарат **Арипипразол**  
(абилифай) является  
**парциальным агонистом**  
дофаминовых  $D_2$ -рецепторов

Воздействие на  
серотонинергическую  
передачу в ЦНС



Подавляющие большинство  
атипичных нейролептиков  
являются либо  
**антагонистами**  
серотониновых  $5-HT_{2A}$ -  
рецепторов или их  
**инверсными агонистами**

**NB!** Атипичные антипсихотики (нейролептики) в отличие от типичных устраняют негативную симптоматику психоза и не вызывают лекарственного паркинсонизма

**NB!** Атипичные антипсихотики могут также действовать на мускариновые, гистаминовые, адренорецепторы и повышать уровень пролактина

# ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

---

1. Шизофрения
2. Биполярное аффективное расстройства (устарев. маниакально-депрессивный психоз)
3. Депрессия (в комбинации с антидепрессантами, если есть психотические симптомы)
4. Тревожные расстройства (обсессивно-компульсивное расстройство и посттравматические синдром)
5. Синдром Туретта
6. Аутизм
7. Неукротимая рвота
8. Нейролептанальгезия

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

## 1. Связанные с блокадой дофаминовых рецепторов

Побочные эффект	Клиническое проявление	Методы коррекции
<b>Лекарственный паркинсонизм</b>	Гипокинезия, ригидность, тремор	1) Уменьшение дозы или смена препарата 2) Димедрол, циклодол
<b>Острая дистония</b>	Непроизвольные спастические сокращения отдельных групп мышц: языка, лица, шеи, спины и т.д.	Внутримышечное введение димедрола, циклодола
<b>Акатизия</b>	Внутренняя потребность в двигательной активности, невозможно усидеть на месте и/или без смены позы	1) Уменьшение дозы нейролептика 2) Клоназепам 3) Пропранолол в низких дозах (20-80 мг/сут)
<b>Злокачественный нейролептический синдром</b>	Прогрессирующая ригидность, гипертермия, тремор, опистотонус, тревога, спутанность сознания и т.д.	1) Немедленная отмена препарата 2) Дантролен (миорелаксант) 3) Бромкриптин
<b>Дискинезия</b>	Любые насильственные непроизвольные движения, которые сохраняются после отмены препарата	1) Профилактика 2) После отмены препарата обратимы
<b>Гиперпролактинемия</b>	Гинекомастия, импотенция, нарушение менструального цикла	Смена препарата

**NB!** В большей степени характерны для типичных нейролептиков

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

---

## 2. Связанные с другими рецепторами

- Гистаминовые рецепторы (H1): выраженная седация и увеличение веса
- Мускариновые рецепторы: атропиноподобное действие
- Альфа-адренорецепторы: ортостатическая гипотензия

## 3. Метаболические эффекты

- Гиперлипидемия и гипергликемия (клозапин, оланзапин)

## 4. Кардиальные эффекты

- Желудочковая аритмия и внезапная сердечная смерть (в большей степени характерно для старых нейролептиков, например **тиоридазина**)

## 5. Другие побочные эффекты

- Агранулоцитоз (характерно для клозапина)
- Дозозависимые судороги (характерно для клозапина)

# ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОЛЕПТИКОВ В ПЕДИАТРИИ

---

- Нейролептики применяют для терапии аутизма, маниакальной фазы биполярного аффективного расстройства у детей, а также шизофрении у подростков. Примеры применяемых у детей и подростков нейролептиков: арипипразол (абилифай), рисперидон (рисполепт).
- Галоперидол может быть использован для лечения обсессивно-компульсивного расстройства у детей и подростков, поскольку антидепрессанты, назначаемые взрослым для лечения этого заболевания, могут провоцировать у подростков суицидальные мысли и поведение.
- Юные пациенты более чувствительны к побочным эффектам нейролептиков, в частности к развитию экстрапирамидных нарушений и набору веса, поэтому лечение следует проводить минимально эффективной дозой.
- Следует помнить, что рисперидон способен увеличивать уровень пролактина в крови, что может привести к задержке полового созревания. Как правило, к гиперпролактинемии постепенно (в течение 12 месяцев) развивается толерантность.

# НОРМОТИМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Группа препаратов, способных стабилизировать настроение у психически больных, в первую очередь страдающих биполярным аффективным расстройством (ранее называли маниакально-депрессивный психоз)

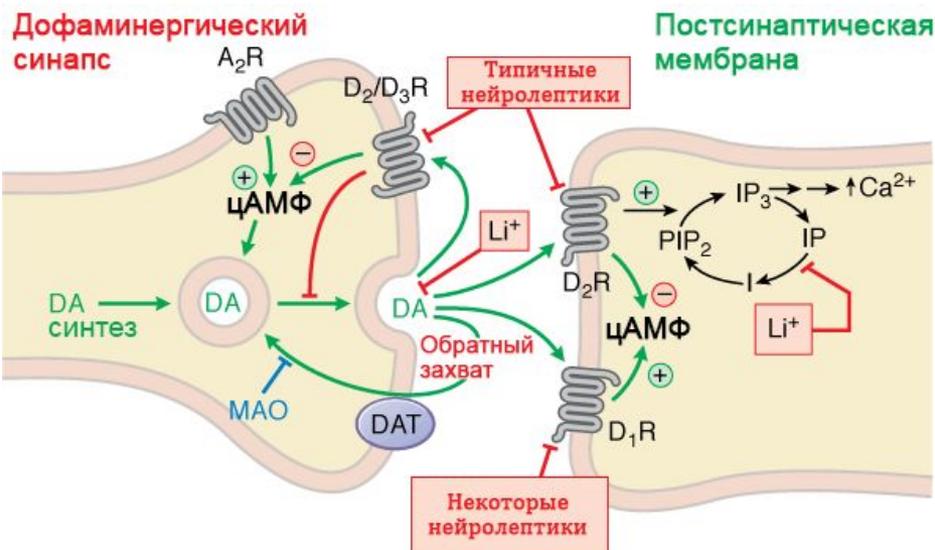
## 1. Соли лития

- Лития карбонат
- Лития цитрат

## 2. Антиконвульсанты

- Вальпроевая кислота
- Карбамазепин
- Ламотриджин

Блокируют вольтаж-зависимые натриевые каналы, препятствуют развитию деполяризации в ЦНС, кроме того, могут влиять на инозитол фосфатную передачу сигнала



Механизм действия солей лития точно не установлен, считается, что терапевтический эффект лития связан с влиянием на моноамины головного мозга, а именно с изменением передачи дофамина – уменьшением его выброса из синапса и нарушением передачи сигнала с рецепторов дофамина через инозитолфосфатную систему.

# СОЛИ ЛИТИЯ

---

**Применение:** биполярное аффективное расстройство, резистентные формы депрессии

**Побочные эффекты:**

- Тремор, необходимо отказаться от приема кофеин содержащих напитков, уменьшить дозу лития, возможно также устранить тремор пропранололом (в стартовой дозе 20 мг/день и целевой – 160 мг/день)
- Полиурия и компенсаторная полидипсия (контроль мочевины и азота в крови)
- Гипотиреоз (необходим контроль функции щитовидной железы)
- Синусовая брадикардия и AV блок возможны при передозировке
- Использование на ранних сроках беременности может приводить к развитию сердечных аномалий у плода
- Устойчивое повышение полиморфноядерных лейкоцитов при длительном приеме
- Металлический привкус во рту

# АНКСИОЛИТИКИ (ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ)

Анксиолитиками называют лекарственные средства, ослабляющие чувство тревоги и страха

## Анксиолитики бензодиазепинового ряда

- Диазепам (реланиум)
- Феназепам
- Клоназепам
- Алпразолам (ксанакс)

## Небензодиазепиновые анксиолитики

- Буспирон
- Афобазол
- Гидроксизин (атаракс)

## Антидепрессанты

- Флувоксамин (феварин)
- Пароксетин (паксил)
- Циталопрам (ципрамил)
- Эсциталопрам (ципралекс)
- Венлафаксин (велаксин)
- Амитриптилин
- Кломипрамин (анафранил)

## Бета-адреноблокаторы

- Пропранолол (анаприлин)

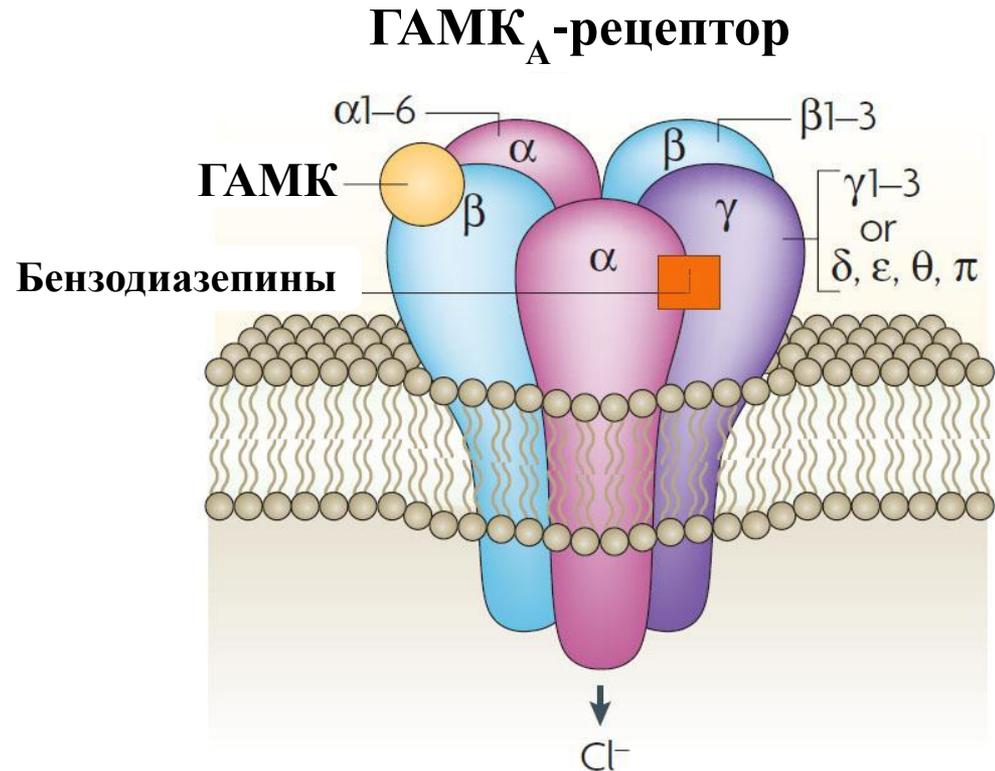
Анксиолитические препараты, разница состоит в том, что бензодиазепины не пригодны для длительной терапии сроком более 1-2 месяцев и являются в большей степени средствами для купирования тревожной симптоматики

- Перечисленные препараты собственно **анксиолитиками не являются**, однако успешно применяются для длительной терапии тревожных расстройств, таких как генерализованное тревожное расстройство, панические атаки, социофобия, агорафобия, обсессивно-компульсивное расстройство и др.
- Бета-блокаторы могут применяться при страхе публичных выступлений и для устранения тахикардии при панических атаках

# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

**Мишень:** бензодиазепиновый сайт связывания на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторе

1. Бензодиазепины связываются с бензодиазепиновым сайтом на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторе
2. Конформация всего ГАМК<sub>A</sub>-рецептора
3. Повышается сродство ГАМК<sub>A</sub>-рецептора к ГАМК
4. Происходит открытие хлорных каналов, образованных ГАМК<sub>A</sub>-рецептором
5. Увеличивается поступления хлора в нейроны ЦНС
6. Развивается процесс гиперполяризации мембран нейронов ЦНС



Jacob et al., Nature Reviews Neuroscience, 2008

**NB!** Механизм действия бензодиазепинов осуществляется по принципу аллостерической регуляции ГАМК<sub>A</sub>-рецептора

# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

## БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

1. Снотворный эффект
2. Седативный эффект
3. Анксиолитический эффект
4. Миорелаксирующий эффект
5. Противосудорожный эффект
6. Амнестический эффект (антероградная амнезия)

### Побочные эффекты бензодиазепинов:

- Сонливость, головокружение, снижение концентрации и внимания
- Снижение либидо и нарушение эрекции
- Депрессия и расторможенность
- Гипотония и угнетение дыхания (при в/в введении, либо при наличии патологий дыхательной и сердечно-сосудистой систем)
- Синдром отмены
- Риск лекарственной зависимости
- Антероградная амнезия

**NB!** При отравлении бензодиазепинами используют препарат **флумазенил**, который является антидотом бензодиазепинов

# БУСПИРОН

---

Буспирон – анксиолитик с серотонинергическим механизмом действия, препарат является **парциальным агонистом серотониновых 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов**. Кроме того, буспирон может блокировать ряд дофаминовых рецепторов.

## **Показания к применению:**

- Тревожные расстройства

## **Побочные эффекты:**

- Головокружение, головная боль
- Сонливость
- Преждевременная эякуляция

**ВВ!** По сравнению с анксиолитиками бензодиазепинового ряда анксиолитический эффект развивается позже и отсутствует наркотический потенциал.

**До 18 лет противопоказан!**

# АФОБАЗОЛ

---

Препарат является **агонистом сигма-1-рецепторов** и через их активацию положительно модулируют ГАМК<sub>A</sub>-рецептор, повышая сродство ГАМК к ГАМК<sub>A</sub>-рецептору. Кроме того, афобазол обладает активностью в отношении мелатониновых рецепторов и фермента МАО-А. Обладает также антидепрессивным действием

## **Показания к применению:**

- Тревожные расстройства
- Никотиновая зависимость (отвыкание от курения)

## **Побочные эффекты:**

- Аллергические реакции
- Тошнота
- Головная боль

## **Особенности препарата:**

- Анксиолитический эффект развивается на 3-7 день приема
- Менее эффективен при панических атаках, чем при других тревожных расстройствах
- При приеме препарата не развивается лекарственная зависимость и привыкание
- **Противопоказан до 18 лет.**

# СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

---

Лекарственные средства, оказывающие общее успокаивающее действие на ЦНС. Седативный (успокаивающий) эффект проявляется в снижении реакции на различные внешние раздражители и некотором уменьшении дневной активности.

## **Препараты, содержащие бром**

- Бромкафмора

## **Препараты растительного происхождения**

- Корневища с корнями валерианы (экстракты, настойка) или комбинированные растительные препараты – Персен, Персен форте, Персен ночной

Седативные препараты на основе валерианы обладают комплексным механизмом седативного действия:

- Стимулируют бензодиазепиновые рецепторы
- Нарушают обратный нейрональный захват ГАМК
- Взаимодействуют с аденозиновыми рецепторами

Седативным действием также обладает целый ряд различных фармакологических средств: бензодиазепины, барбитураты, нейролептики, антигистаминные препараты, некоторые антидепрессанты.

# ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

---

Вещества, способные усиливать психическую и в меньшей степени физическую активность организма как здоровых, так и больных лиц.

## Производные ксантина

- Кофеин

## Производные фенилалкиламина

- Амфетамин

**В настоящее время не применяется в медицинской практике на территории РФ!**

## Производные сиднонимина

- Мезокарб (сиднокарб)

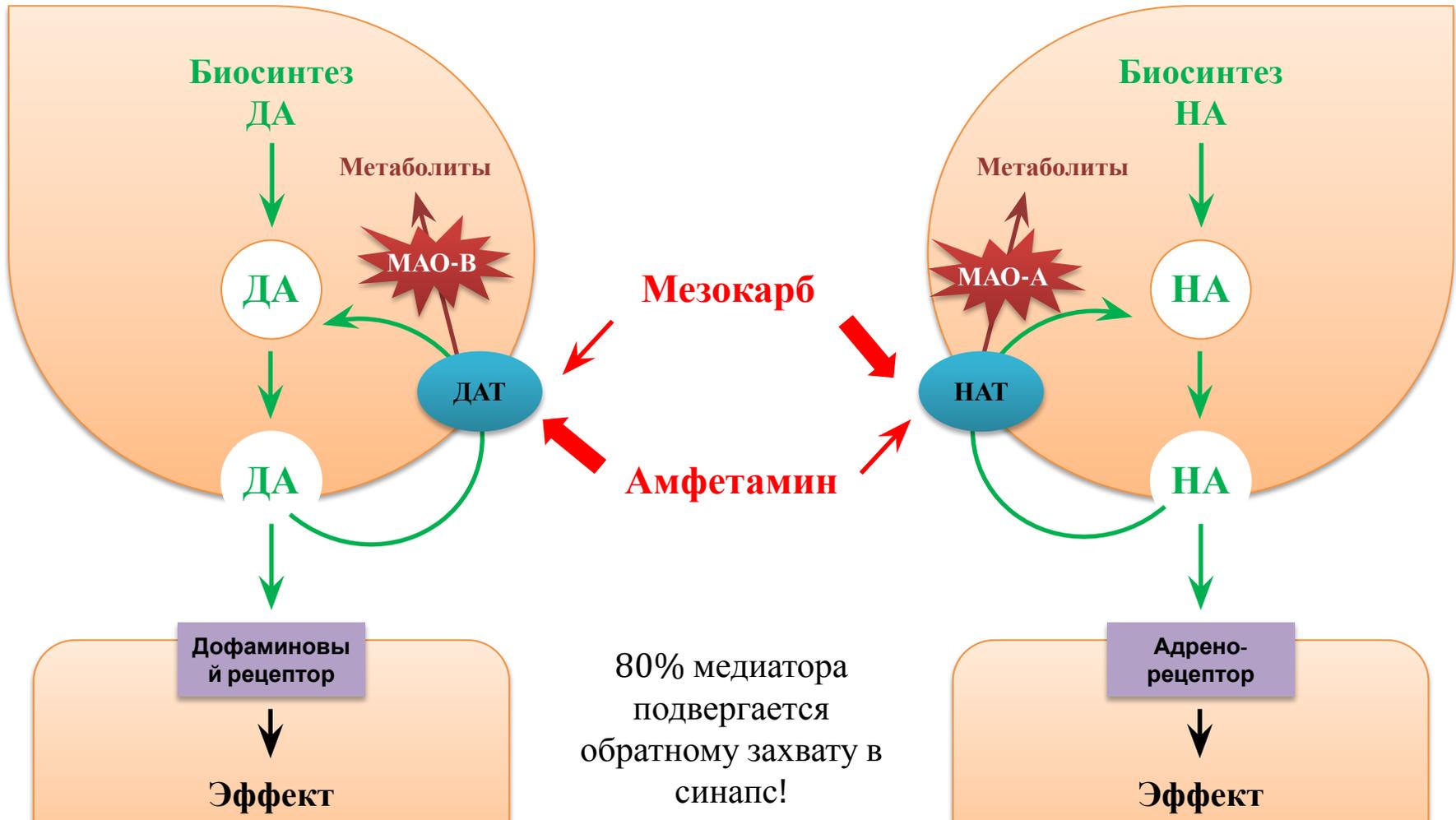
## Область применения психостимуляторов:

- Астенические состояния и невротические расстройства, сопровождающиеся заторможенностью, вялостью, апатией, снижением работоспособности
- Коррекция побочных эффектов нейролептиков и транквилизаторов бензодиазепинового ряда
- Задержка умственного развития у детей, адинамия у детей и т.д.
- В США и странах Евросоюза психостимуляторы, в т. ч. производные амфетамина применяют в педиатрической практике для терапии синдрома дефицита внимания и гиперактивности (один из основных препаратов – метилфенидат под торг. названием «риталин»), однако наряду с психостимуляторами используют и другие препараты: клонидин, гуанфацин и атомoksetин (страттера)

# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ

## Дофаминергический синапс

## Норадренергический синапс



### Сокращения:

ДА - дофамин

MAO - моноаминоксидаза

ДАТ - дофаминовый транспортер

НАТ - норадреналиновый транспортер

НА - норадреналин

# МЕЗОКАРБ (СИДНОКАРБ)

---

## **Механизм действия:**

В значительно большей степени нарушает обратный захват норадреналина, чем дофамина в ЦНС. Психостимулирующий эффект обусловлен, главным образом, накоплением норадреналина в синаптической щели.

## **Показания к применению:**

- Астенические состояния и невротические расстройства, сопровождающиеся заторможенностью, вялостью, апатией, снижением работоспособности и т.д.
- У детей: задержка умственного развития, адинамия, органические заболевания ЦНС с преобладанием вялости, заторможенности, астении.

## **Побочные эффекты:**

- Головная боль
- Раздражительность
- Бессонница
- Снижение аппетита
- Повышение АД
- У пациентов с позитивной симптоматикой психоза возможны обострения

**NB!** Побочные эффекты, как и основное действие, главным образом обусловлены повышенным содержанием НА в ЦНС

# КОФЕИН

---

## **Механизм действия:**

- Кофеин ингибирует фермент фосфодиэстеразу, повышая тем самым содержание цАМФ в клетках-мишенях
- Блокирует аденозиновые рецепторы 1 подтипа
- Ингибирует ацетилхолинэстеразу
- Повышает мобилизацию ионов кальция из внутриклеточного депо
- Стимулирует дыхательный и сосудодвигательный центры

## **Фармакологические эффекты:**

- Психостимулирующее действие
- Аналептическое действие
- Повышение АД (при гипотензии), ССС и ЧСС (кардиотоническое)
- Диуретический эффект

## **Применение:**

- Заболевания и состояния, сопровождающиеся угнетением функций ЦНС, ССС и дыхательной системы, в т.ч. отравления наркотическими веществами
- Спазмы сосудов головного мозга
- Снижение умственной и физической работоспособности
- Нарушение дыхания у новорожденных

## **Побочные эффекты:**

- Тревога, бессонница, тахикардия, аритмии, повышение АД, тошнота, рвота, тремор

# НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

---

Нейрометаболические стимуляторы, оказывающие специфическое действие на ЦНС, улучшая процессы обучения и память



- Пирацетам (ноотропил) облегчает процессы обучения и улучшает память. Подобно психостимуляторам, препарат увеличивает умственную работоспособность, но не имеет присущих психостимуляторам побочных эффектов.
- Процессы **памяти и обучаемости** являются высшими формами адаптации.
- **Память и обучаемость** ослабляются с возрастом, в результате нейрогенного стресса, интоксикаций, нейродегенеративных заболеваний, травм мозга, инсульта и т.п.

# Как действуют ноотропные средства?

---

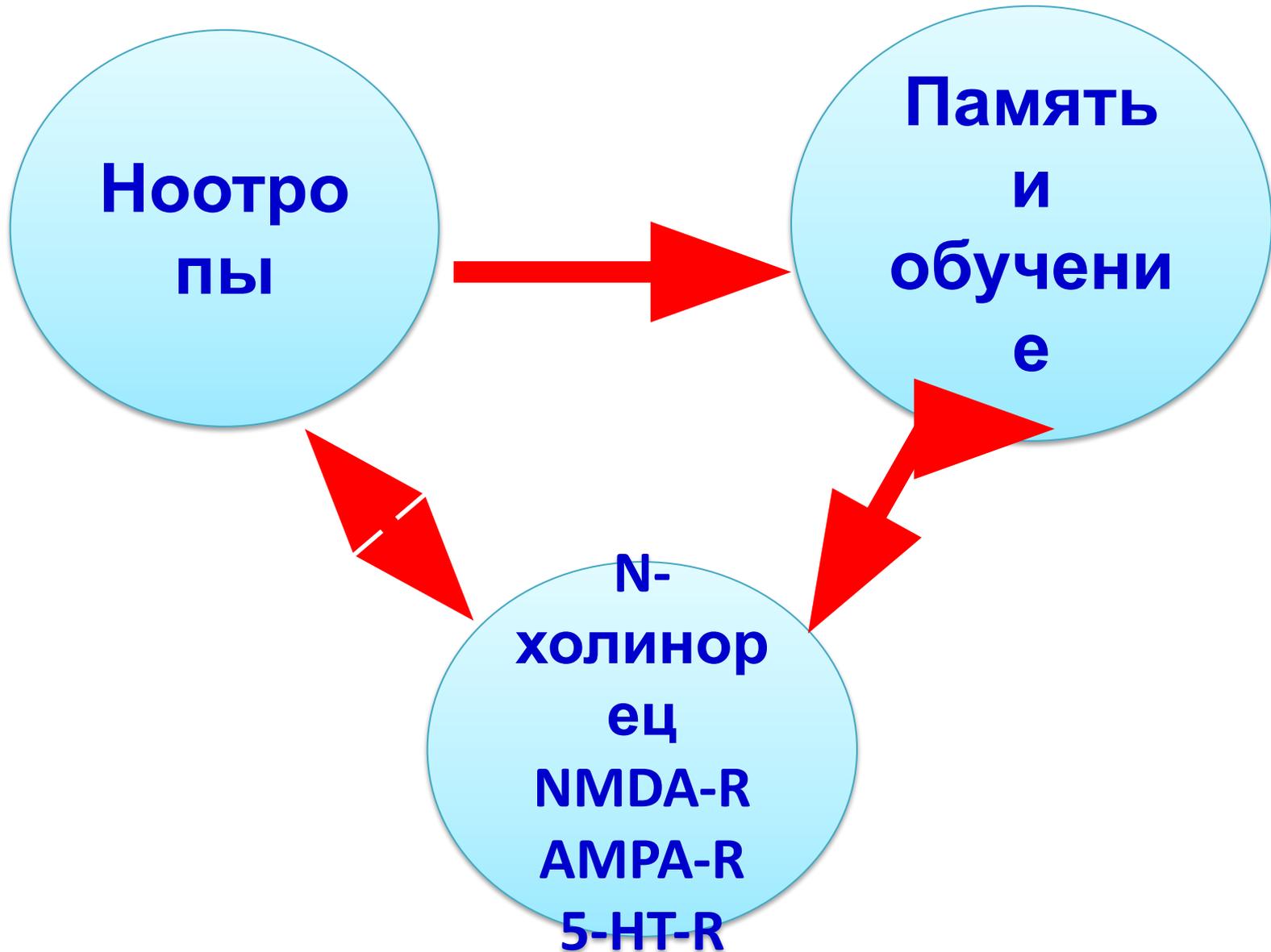


Схема взята из лекции «Рецепторы в фармакологии: практическое применение», Ковалев Г.И., д.м.н., проф., зав. лабораторией радиоизотопных методов исследования ФГБНУ НИИ Фармакологии имени В.В. Закусова.

# КЛАССИФИКАЦИЯ СРЕДСТВ С НООТРОПНЫМ

## ДЕЙСТВИЕМ

1. **Препараты с прямым ноотропным действием**
  - A. Производные пирролидона
    - Пирацетам (ноотропил)
  - B. ГАМКергические препараты
    - ГАМК (аминалон)
    - Фенибут
    - Фенотропил
    - Гопантенная кислота (пантогам)
  - C. Глутаматергические препараты
    - Глицин
2. **Препараты с косвенным ноотропным действием**
  - A. Антиоксиданты и мембранопротекторы
    - Мексидол
  - B. Нейропептиды и их аналоги
    - Семакс
  - C. Блокаторы кальциевых каналов
    - Циннаризин
    - Нимодипин
  - D. Церебральные вазодилататоры
    - Винпоцетин (кавинтон)
    - Нимодипин (нитоп)
  - E. Растительные средства
    - Гинго билоба (танакан, билобил и др.)

# ОСОБЕННОСТИ НООТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

---

- Действие на патологию мнестических функций
- Накопительный характер действия
- Системная реакция на препарат
- Разнообразие по механизму действия
- Разнообразие по химическому строению

# Потенциальные мишени воздействия ноотропных препаратов

**Мышление**

**Внимание**

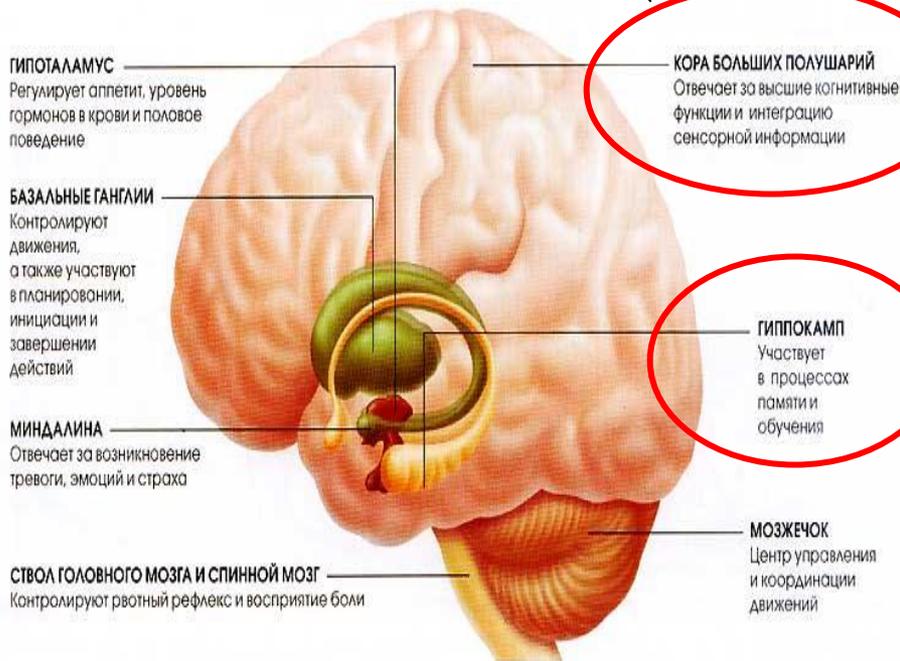
**Речь**

**Регуляция процессов памяти и обучения**

- Конвергенция условных и безусловных стимулов при обучении
- Отбор важных для конкретного момента сигналов
- Извлечение необходимого памятного следа

**Регуляция эмоционального состояния**

**Временная организация поведения**



# МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ НООТРОПОВ

---

- Разные ноотропы *in vitro* в качестве первичной мишени используют разные типы рецепторов (по данным работ Ковалева Г.И. и соавторов):
  - **Пирацетам** и **фенотропил** – никотиновые холинорецепторы
  - **Семакс** – глутаматные метаботропные рецепторы (не NMDA)
  - **Пантогам** (ГАМК-А – рецептор)
- Однако, общую специфическую роль в действии большинства ноотропов выполняют нейротрофины, такие как BDNF (нейротрофический фактор мозга; англ. brain-derived neurotrophic factor), которые участвуют в осуществлении пластической функции нейронов
- Общими терапевтическими эффектами ноотропов являются улучшение процессов обучения и памяти.

# Будьте здоровы!

