

ЛЕКЦИЯ 13.

**ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА-2.
АНТИДЕПРЕССАНТЫ.
ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ. НООТРОПНЫЕ.
ОБЩЕТОНИЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА.
АНАЛЕПТИКИ.**

Историческая справка.

До конца 50-х годов не существовало действенного метода лечения психических больных. При выраженной психомоторной заторможенности применяли амфетамины, при ажитированных формах - опиаты, бромиды, барбитураты.

В середине 50-х годов Bloch R. G. с соавт. была подмечена способность **ипрониазида**, ЛС для лечения туберкулеза, **повышать настроение**, активизировать психомоторную сферу.

В 1956 году R. Kuhn, а в 1958 году Klein применили ипрониазид и имипрамин(антигистаминный ЛП, применявшийся в дерматологии), как первые антидепрессанты. Открытие тимоаналептических свойств произошло случайно, но имело революционные последствия для лечения аффективных расстройств.

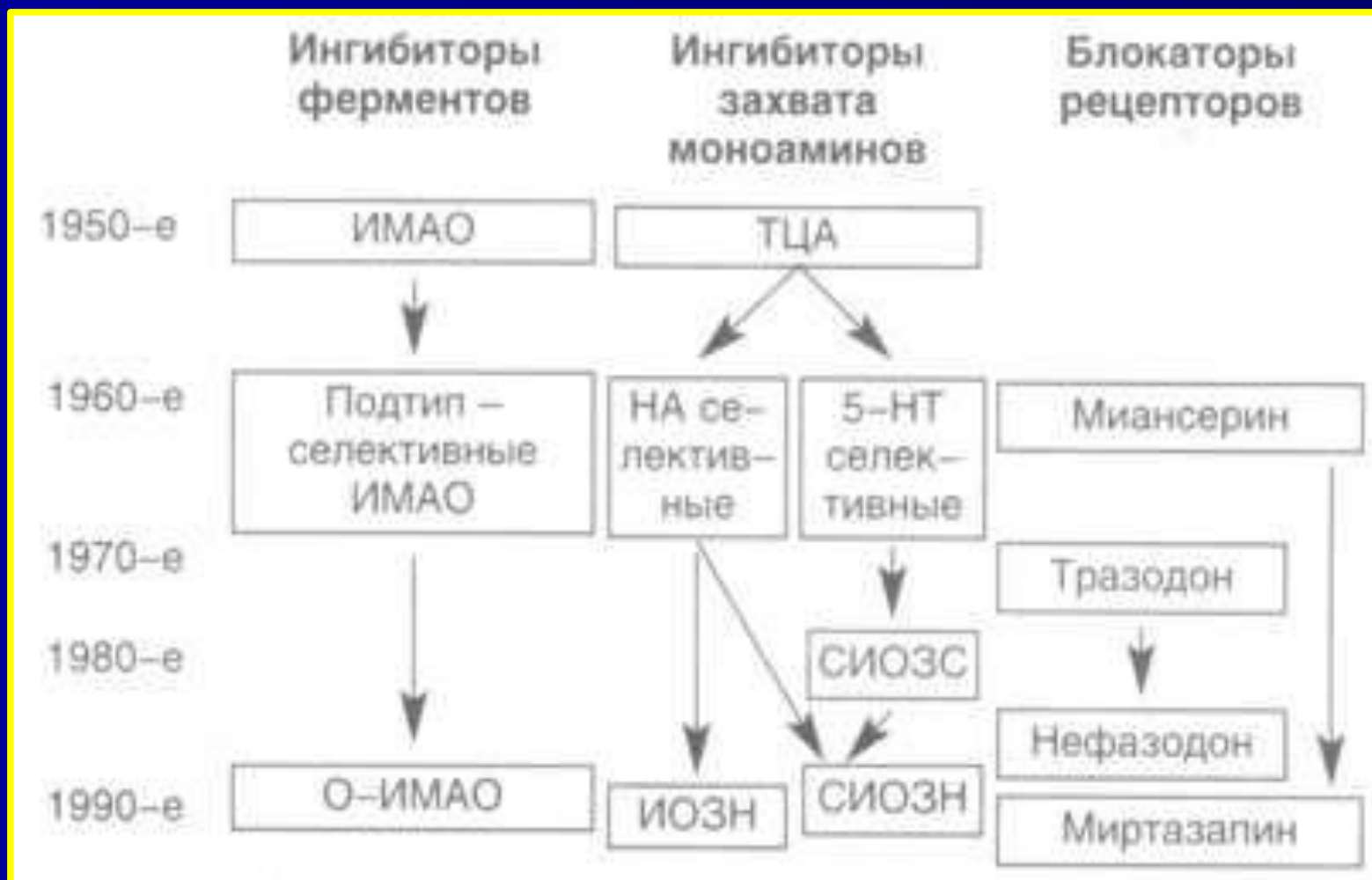
В 1958 году Battegay и соавт. предложили **выделить новый класс** лекарственных средств – **антидепрессанты (АД)**.



Депрессиями страдает около 5% населения в мире.

- По данным ВОЗ 20-25% женщин и 7-12% мужчин хотя бы 1 раз в жизни перенесли депрессивный эпизод и 1/3 получила лечение.
- 67% всех самоубийств совершают больные, страдающие депрессией.
- 90% депрессий являются маскированными и больные не обращаются к врачу или предъявляют соматические жалобы.
- Эффективность АД при депрессиях составляет 60-70%.
- Обнаружена высокая эффективность АД при психосоматических заболеваниях (пептическая язва, нейродермит, анорексия, булимия, нарколепсия, мигрень, кардиалгия, онкологические боли, энурез, синдром дефицита внимания).

Историческая справка



Депрессивная симптоматика возникает при

- маниакально-депрессивном психозе, шизофрении, нейроинфекциях,
- тяжелых психических травмах, вследствие неудач в жизни ("крушении надежд"), непреодолимых трудностях.
- умственном переутомлении,
- злоупотребления НЛ, ТР, хронического алкоголизма,
- тяжелых соматических заболеваниях, что увеличивает риск летального исхода (при инфаркте миокарда в 3,5 раза).

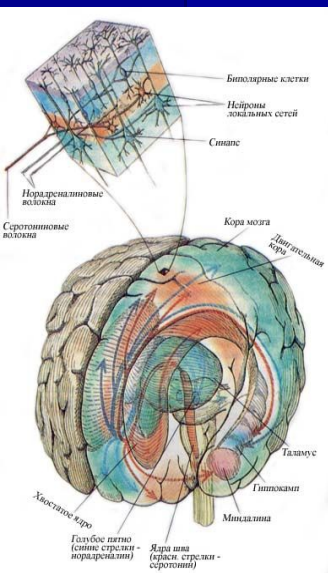
Основные симптомы депрессии:

- *немотивированная тоска,*
- *чувства скуки и грусти,*
- *ангедонии* – невозможность получения удовольствия, ощущения *безысходности.*
- *пессимизм в оценке своих способностей,*
- *мысли о неполноценности и идеи вины* перед окружающими, *суицидальные попытки.*
- нарушение сна, аппетита,



upadok.info

Самая страшная депрессия - это когда уже не радуют даже деньги.



Биохимической причиной развития депрессии является **дефицит моноаминов** (НА и СТ) в адрен- и серотонинергических синапсах и их дисбаланс.

- **НА** поддерживает **уровень бодрствования (вигилитет)**, участвует в формировании **когнитивных реакций**. НА нейроны находятся в голубом пятне, гиппокампе и коре ГМ.
- Потенцирование **НА структур** мозга связывают с **общим активирующим действием АД**.
- **СТ** – контролирует **импульсивные влечения, тревогу, половое поведение, агрессивность, аппетит, регуляцию циклов сна, циркадианных ритмов, чувствительность к боли** и др., поэтому СТ называют нейромедиатором «хорошего самочувствия».
- СТ нейроны находятся в ядрах шва мозга, где пересекаются восходящие и нисходящие нервные пути.
- Потенцирование **серотониновых структур** мозга связывают с **тимоаналептическим действием АД**



throughout the history of mankind, gathering information has been a fundamental tool for survival. We gathered information about the world around us, first relying on each other and a rich oral history to ascertain and depend on the basic truths regarding life and the universe we live in. Our insatiable need for more and more information and a means of transmitting and sharing it, meant a move from rock paintings to printed word, from movable type to modems. With the dawn of a new millennium comes the need to gather even more information, like images, sound bytes, and digital data in faster and more efficient ways. Video2000 provides us with the tools to continue this never-ending quest for seamless communication in a world where information and technology meet.

<http://www.madonion.com>

"Облака любви скрывают от наших молодых глаз ту пустоту, которую замечает старость"
[Waller, 1939, p. 319].

АНТИДЕПРЕССАНТЫ (АД)

АД – ПА, корректируют аффективные психические нарушения в виде депрессии:

- улучшают настроение (без эйфории),
- повышают поведенческие мотивации,
- жизненный тонус, волевою активность,
- снижают психическую и физическую заторможенность

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

1. Ингибиторы МАО

А. неизбирательного действия

- Ниаламид
- трансамин

Б. Избирательно и обратимо блокируют МАО-А

Моклобемид Пирминдол (Пиразидол) Бефол
Метралиндол (Инказан)

2. Ингибиторы нейронального захвата моноаминов:

А. норадреналина и серотонина - венлафаксин

Трициклические:

- имизин (имипрамин, мелипрамин),
- amitриптилин (амитриптизол),
- кломипрамин (анафранил), пипофезин (азафен)

Б. Серотонина

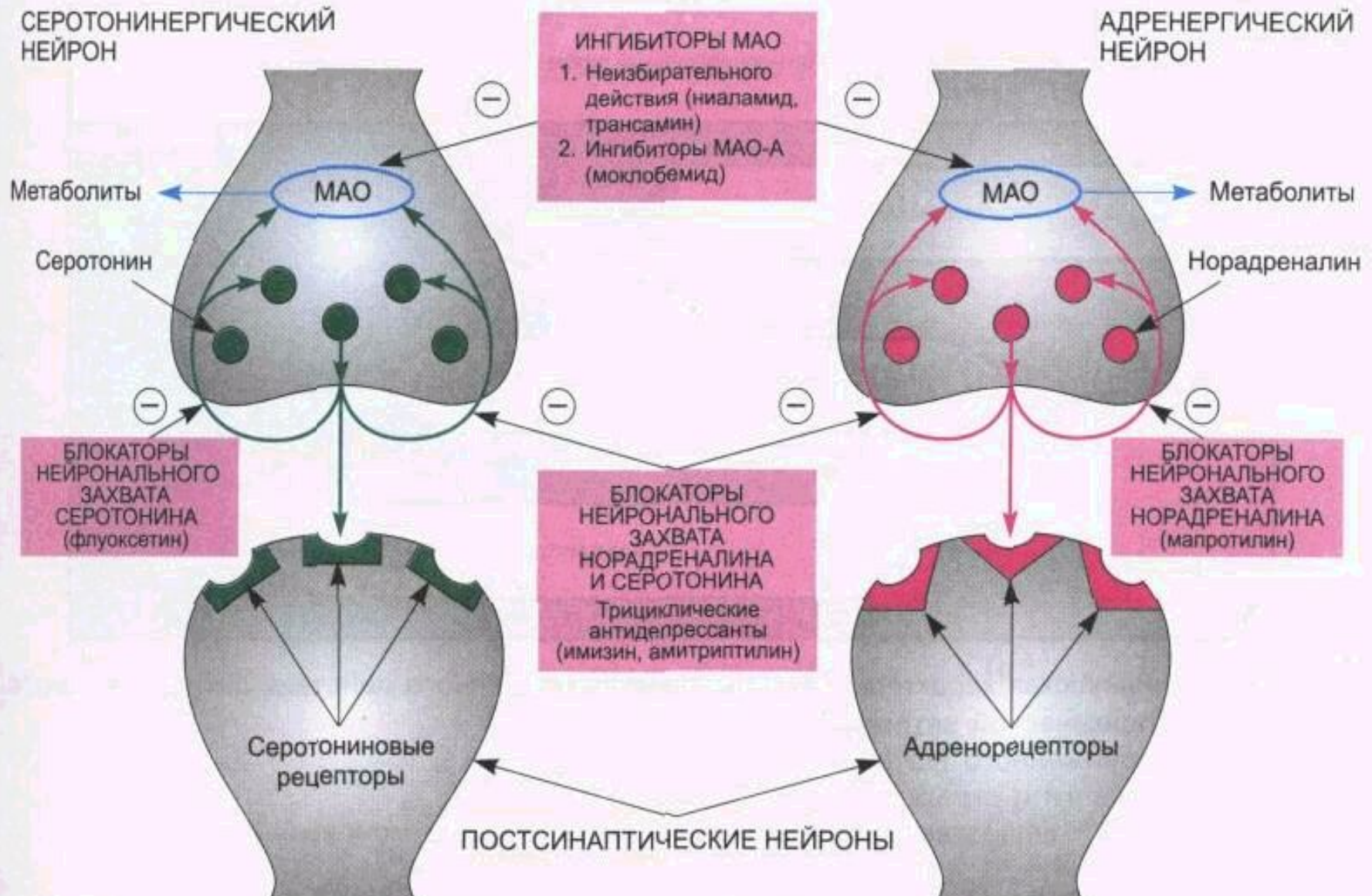
- флуоксетин (прозак)
- пароксетин (паксил)
- сертралин (золофт)

В. норадреналина Мапротилин (лудиомил)

Название группы	Механизм действия	Эффекты
<p>Ингибиторы МАО <i>А.неизбирательного действия</i> Ниаламид, трансамин</p>	<p>необратимо и неизбирательно ↓ активность МАО-А и-В → ↑ количество А,НА,С,Д,ТРМ → их эффекты усиливаются и удлиняются</p>	<p>АД, ПСтим действие, эффект через 7-14 дней высокотоксичны, типичен «сырный» криз (избыток тирамина)</p>
<p><i>Б. Избирательно и обратимо блокируют МАО-А</i> Моклобемид Бефол, Инказан Пиразидол 4-х цикл. АД</p>	<p><i>Избирательно и обратимо</i> ↓ МАО-А в результате количество НА и С, повышается и их эффекты усиливаются и удлиняются</p>	<p><i>АД и ПСтим действие, Пиразидол-сбалансированного действия, не влияет на М-ХР, реже «сырный» синдром</i></p>
<p>2.Ингибиторы нейронального захвата МА: <i>а. НА и СТ</i> Имизин амитриптилин Кломипрамин азафен</p>	<p>Избирательно/неизбирательно нарушают обратный нейрональный захват А, Д, С → ↑ их количество в синапсе. Потенцируют действие КА сенсibiliзируют АР, ДР,СР ↑ тормозящее действие С. на миндалевидный комплекс Блокируют М-ХР, Н1-ГР, ОР в ЦНС, что объясняет АД и болеутоляющее действие.</p>	<p><i>Имизин - АД, седативный и стимулирующий, ↓АД, ↑вес, М-ХБ, α –АБ, антигистаминное, папавериноподобное</i> <i>Амитриптилин – активный АД, сильные седативный, М-ХБ, антигистаминный эфф-ы</i> <i>Азафен – умеренный АД, с седативным действием</i> <i>Кломипрамин – мощный АД сбалансированного д-я</i></p>

Название группы	Механизм действия	Эффекты
<p><i>Б. Ингибиторы нейронального захвата серотонина</i></p> <p>флуоксетин прозак</p> <p>Пароксетин паксил</p> <p>Сертралин золофт</p>		<p><i>Прозак - активный АД</i></p> <p>С ПС действием не влияет на М-ХР и АР, малотоксичен</p>
<p><i>В.норадреналина</i></p> <p>Мапротилин (лудиомил)</p>		<p><i>Лудиомил - антидепрессант сбалансированного действия</i></p>

Основная направленность действия антидепрессантов



АД имеют 3 вектора психотропного действия:

- **тимоаналептический** (улучшение настроения, устранение тоски, безынициативности, заторможенности, тревоги и страха),
- **стимулирующий,**
- **анксиолитический или седативный,**
- **современные препараты улучшают когнитивную функцию.**

Выделяют

- **АД - седатики:** амитриптилин, азафен;
- **АД - стимуляторы:** прозак, инказан, бефол, моклобемид, трансамин;
- **АД сбалансированного действия:** мапротилин, сертралин, пиразидол, кломипрамин (стимулируют при заторможенных и седативное при ажитированных депрессиях).

Антидепрессанты в общей медицине.

Клинические эффекты

Тимоаналептический

Депрессия

Гипнотический

Агрипния

Анксиолитический

*ТФР, ГТР
ипохондрические фобии*

Психоактивирующий

Астения, гиперсомния.

СОМАТОРЕГУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ

Гепатотропный

Адеметионин (гептрал)

Противоязвенный

Доксепин

Антиневралгический

Амитриптилин, кломипрамин

Антидиуретический

Амитриптилин, имипрамин

Антибулимический

Флуоксетин, сертралин

Антианоректический

Амитриптилин, кломипрамин

Бронходилатационный

Амитриптилин, имипрамин

Побочные эффекты и осложнения.

1. Снижение АД и гипотензия – трициклические АД - в начале терапии, ингибиторы МАО - на 2 неделе лечения, связано с уменьшением выделения НА.

2. Кардиомиопатии.

Нарушение АВ-проводимости (накапливаются в миокарде).

Трициклические АД (имизин и amitриптилин) в высоких дозах обладают хинидиноподобным действием, нарушая проводимость и сократимость миокарда.

3. Атропиноподобное действие:

- сухость во рту - множественный кариес зубов, нарушение глотания,
- мидриаз и повышение ВГД, нарушение аккомодации,
- гиперпирексия,
- тахикардия,
- запор, задержка мочеиспускания и эякуляции,
- в тяжелых случаях делирий.

Чаще вызывают трициклические АД. Купируются АХЭС.

4. Лейкопения.

5. Нейротоксичность. Головокружение сонливость, седация(амитриптилин), судороги

5. «серотониновый синдром» вызывают селективные ингибиторы захвата серотонина

(особенно в комбинации с неселективными ингибиторами МАО):

- тошнота, диарея, колики из-за способности накапливать С. в стенке кишки,
- экстрапирамидные расстройства, тремор, гипертонус, миоклонические подергивания,
- повышение АД,
- при утяжелении состояния маниакальноподобное состояние, гиперактивность, нарушение сна,
- в финальной стадии- профузный пот, повышение температуры, маскообразное лицо, сердечно-сосудистая недостаточность и смерть.
- Не обладают М-ХБ действием.

6. Тератогенное действие;

7. гепатотоксичность (неселективные ингибиторы МАО);

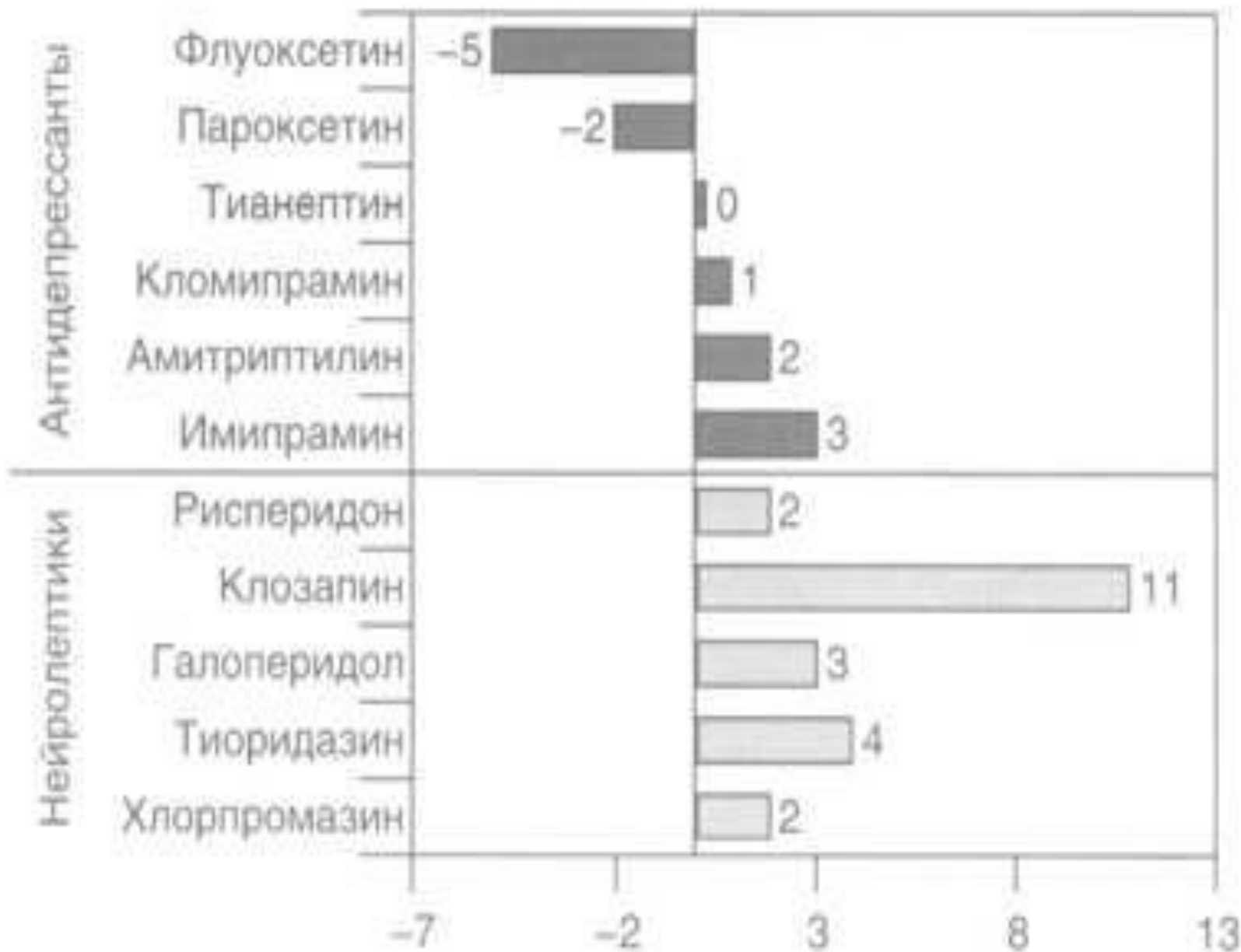
8. аллергические реакции;

9.увеличение веса (имизин).

Сексуальные дисфункции при лечении психотропными средствами (по данным Psychotropic Drug Directory, 1997).

	Снижение либидо	Ослабление эрекции	Задержка эякуляции	Аноргазмия
ТЦА	+	+	+	+
СБОЗН	+	+	-	-
СИОЗС	-	+	++	++
ССОЗС	-	+	-	-
Бензодиазепины	-	-	+	-
Нейролептики	-	+	+	-

Изменения массы тела (в кг) при длительном лечении некоторыми психотропными препаратами (по данным Psychotropic Drug Directory, 1997).



ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ АД

- Тимоаналептический эффект развивается постепенно, через 2-3 недели.
- Отменять АД нужно постепенно, плавно снижая дозу (до 2-3 дней в неделю), при резком прекращении приема на 50% увеличивается риск рецидива, появления «синдрома отмены» (тошнота, рвота, колебания АД, потливость, нарушения сна, кошмарные сновидения, агитация, тревога).
- АД хорошо всасываются в ЖКТ, проникают в ткани, имеют большой объем распределения,
- связываются с белками плазмы крови,
- подвергаются биотрансформации в печени,
- выводятся почками.
- Могут кумулировать.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ АД

- Тимоаналептический эффект развивается постепенно, через 2-3 недели.
- Отменять АД нужно постепенно, плавно снижая дозу (до 2-3 дней в неделю), при резком прекращении приема на 50% увеличивается риск рецидива, появления «синдрома отмены» (тошнота, рвота, колебания АД, потливость, нарушения сна, кошмарные сновидения, агитация, тревога).
- АД хорошо всасываются в ЖКТ, проникают в ткани, имеют большой объем распределения,
- связываются с белками плазмы крови,
- подвергаются биотрансформации в печени,
- выводятся почками.
- Могут кумулировать.

Несовместимость и взаимодействие АД.

Одновременно не назначают **ингибиторы МАО и**

- **3 циклические АД**, резко ↑ количество КА → ↑ АД, t тела, развитию судорог. Перерыв между приемом ингибиторов МАО и трициклических АД 1-2 недели. Комбинируют АД одной группы;
- **с продуктами содержащими тирамин**: сыр, селедка, копчености, какао, красное вино, пиво, арахис, кисломолочные продукты, кофе, шоколад, бобовые, дрожжи, бананы, печень птиц;

«сырный синдром» сопровождается:

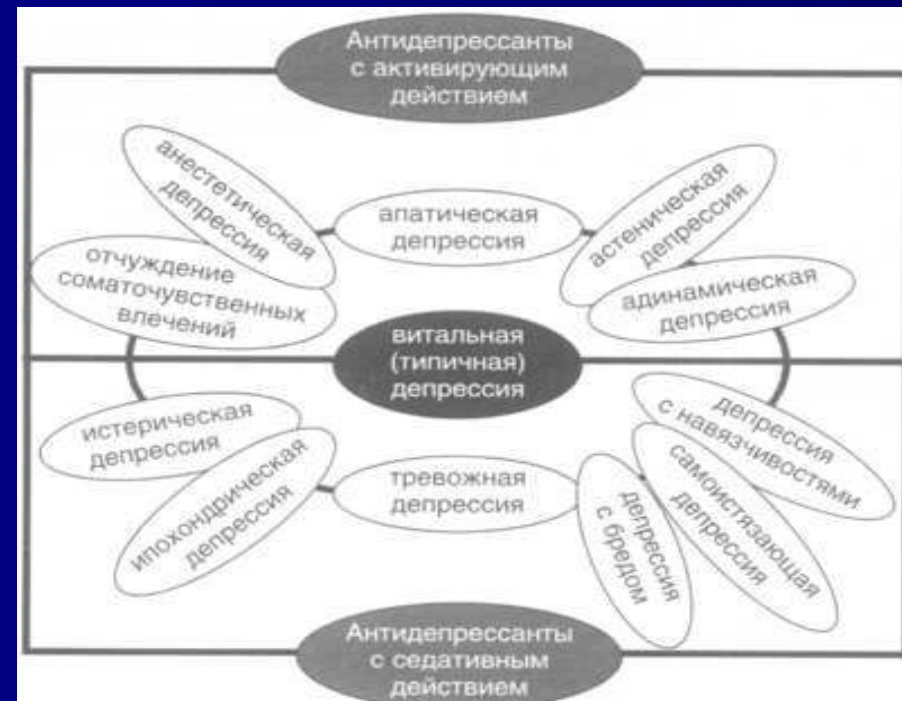
- возбуждением, тремором, головной болью, страхом,
- рвотой, повышением температуры,
- возможно повышение АД, гипертонический криз,
- сердечная аритмия, стенокардия.

Легкие «сырные» реакции купируются введением нифедипина, пирроксана, фентоламина, пентамина;

- **с СМ – эфедрином**, состояние аналогично «сырному» синдрому;
- **с резерпином** – извращение его гипотензивного действия;
- **ИМАО** ↑ действие наркотических анальгетиков, средств для наркоза, алкоголя, барбитуратов, т.к. снижают активность ферментов печени, участвующих в их биотрансформации.
- **Пиразидол снижает токсичность кислорода**, его назначают перед сеансами гипербарической оксигенации

Показания к применению.

- Депрессивные состояния разной этиологии;
- психосоматические заболевания (ИБС, хронический болевой синдром);
- функциональный ночной энурез;
- фобии;
- анорексия;
- булимия;
- ночное апноэ;
- мигрень (с бета-АБ);



**Антидепрессивные свойства имеют ЛС
из других фармгрупп, прямо или опосредовано
стимулирующие НА, С, Д-р:**

- **бета-адреномиметики** - салбутамол, буспирон, бромкриптин,
- **амфетамины, сиднонимины;**
- **антиконвульсант** - карбамазепин,
- некоторые **транквилизаторы** - окселидин,
- **тимонейролептики** - тизерцин, хлорпротиксен, сульпирид, карбидин, пимозид, френолон, рисперидон
- **агонисты ГАМК-рецепторов** - прогабид,
- **агонисты опиатных рецепторов** - бупренорфин,
- **ингибиторы АПФ** - каптоприл,
- **эстрогены, андрогены**, окситоцин, вазопрессин, тиролиберин,
- **кетоназол.**

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

ПС - психотропные средства, относящиеся к классу ПА, повышают настроение, умственную и физическую работоспособность, снижают потребность во сне и пище. Препараты, применяемые для взбадривания здоровых людей называют **ДОПИНГ** (to dope-давать наркотики).

Классификация психостимуляторов

Производные фенилалкиламина:

- **Фенамин=амфетамин**

первитин,

Метилфенидат =меридил=центедрин=риталин,

Производные фенилалкилсиднонимина:

- **Мезокарб (сиднокарб), сиднофен**

Производные фенилалкилпиперидина —

- **пиридрол**

Производные 3-метилксантина

- **кофеин**

производное бензимидазола

- **бемитил**

* Меридил, пиридрол, сиднокарб слабее амфетамина по ПС эффекту, не вызывают эйфории и зависимости, АМ эффект не выражен.

Историческая справка

ПС вещества содержатся в листьях чая, мате, зернах кофе, орехокола, какао-бобах, семенах гуараны.

Открывателем ПС свойств кофе был настоятель монастыря в Аравии, который узнал у пастухов, что козы, поедая плоды кофе, становятся возбужденными и убегают в пустыню. Настоятель приготовил из кофе напиток и стал давать его монахам для придания бодрости во время ночных богослужений.

- **1819 г. - Рунге выделил кофеин, затем теофиллин и теобромин.**

Вещества из группы фенилалкиламина содержатся в листьях катха (Эфиопия, Сомали, Аравия), из которого бедуины готовят "арабский" чай, придающий бодрость.

- **1887 г. - Эделеано синтезировал аналог алкалоида катина - амфетамин.**

Первоначально применялся как сосудосуживающее средство при ринитах и гипотензии, затем было замечено психостимулирующее действие. В годы второй мировой войны применяли разведчики для повышения работоспособности в экстремальных условиях.

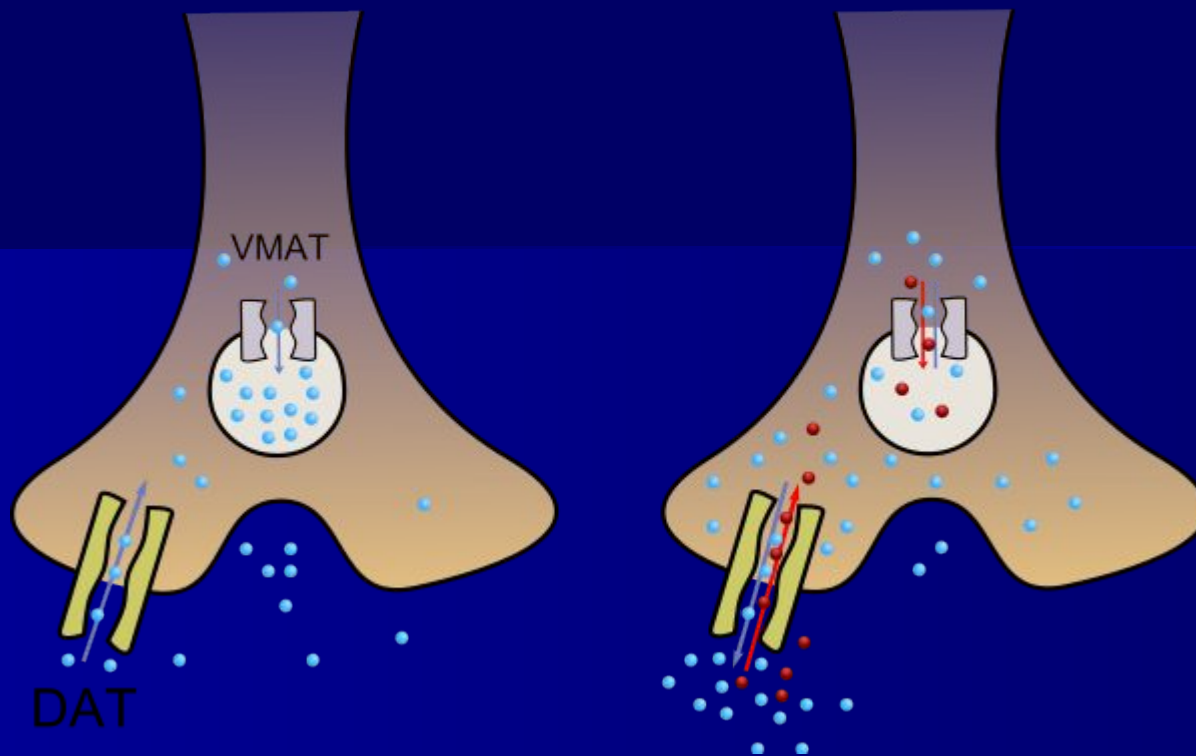
Механизм действия:

фенамин – АМ непрямого и прямого действия

- **повышает выделение Норадреналина и Дофамина из гранул пресинаптического аппарата;**
- **снижает обратный нейрональный захват НА,**
- **снижают активность МАО, увеличивая концентрацию медиатора в синапсе;**
- **повышает чувствительность рецепторов к катехоламинам в ЦНС и на периферии;**
- **Прямо стимулируют адренорецепторы.**

Точкой приложения ПС является:

- **кора больших полушарий головного мозга,**
- **восходящая ретикулярная формация,**
- **лимбическая система,**
- **продолговатый мозг,**
- **гипоталамус**

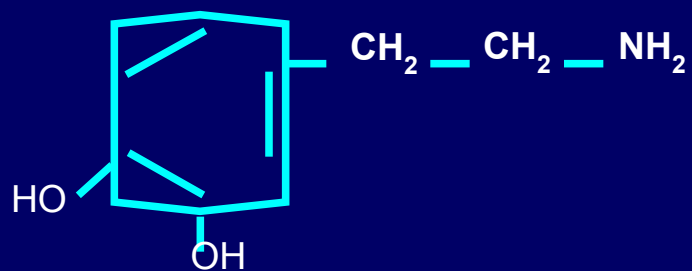


Механизм стимулирующего действия амфетамина и его аналогов. Слева — нормальный режим работы дофаминергического терминала, справа — в присутствии амфетамина: везикулы опустошаются, везикулярный выброс дофамина уменьшается, содержимое везикул выбрасывается в цитоплазму и далее в синаптическую щель. DAT — дофаминовый транспортер, VMAT — везикулярный транспортер моноаминов.

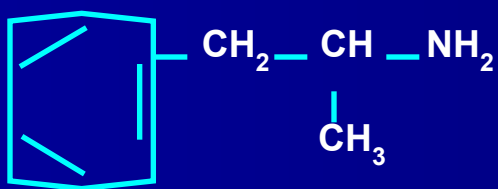
При малых концентрациях амфетамины влияют на работу только мембранных транспортеров катехоламинов, вызывая инверсию направления транспорта нейромедиатора (из цитоплазмы в синаптическую щель). Такое влияние отчасти обусловлено тем, что амфетамины, молекулярная структура которых близка к структуре эндогенных катехоламинов, посредством мембранных транспортеров проникают в цитоплазму нейрона, что вызывает обменную диффузию нейромедиатора в обратном направлении. Другой причиной обратного транспорта катехоламинов из цитоплазмы в синаптическую щель является вызываемое амфетаминами увеличение внутриклеточной концентрации ионов Na^{++} ^[19]. При средних концентрациях в дополнение к предыдущему механизму задействуется и другой: амфетамины, проникшие в цитоплазму нейрона, взаимодействуют с везикулярным транспортером моноаминов (VMAT), нормальной функцией которого является поддержание высокой концентрации нейромедиатора внутри везикулы посредством захвата его из цитоплазмы и перемещения внутрь везикулы. Амфетамины вызывают обратное перемещение нейромедиатора из везикулы в цитоплазму, благодаря чему концентрация нейромедиатора в цитоплазме значительно увеличивается, и посредством вышеописанного механизма он попадает в синаптическую щель. Механизм взаимодействия амфетаминов с VMAT аналогичен механизму их взаимодействия с мембранными транспортерами.

При больших концентрациях задействуется ещё один механизм, связанный с проникновением амфетаминов в везикулы посредством взаимодействия с везикулярным транспортером моноаминов, что вызывает подщелачивание содержимого везикул и, как следствие, дополнительный выброс нейромедиатора в цитоплазму.

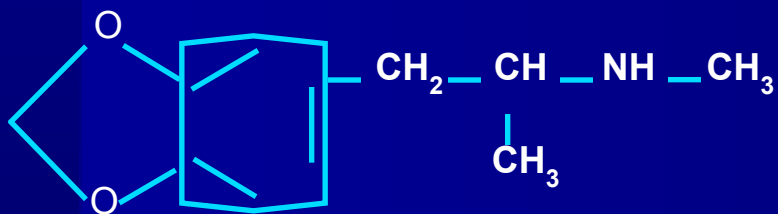
Эффекты	Показания и противопоказания
<p>1.Повышение мотиваций, настроения - эйфоризирующее действие (связано с влиянием на кору, лимбическую систему, гипоталамус).</p>	<p>Используется в лечении субдепрессии. Нежелательное действие: эйфория лежит в основе психической и физической зависимости, вызывают тревогу, мании, усиливают бред</p>
<p>2.Повышение умственной и физической работоспособности.</p> <p>Улучшает краткосрочную память, бдительность к аварийным ситуациям, показатели стереотипной работы. Ускоряют темп умственных деятельности, мыслей, выполнение операций, удлиняют время эффективной работы в пределах индивидуальных возможностей, придают бодрость, инициативность. Эффект наступает через 30-60 мин.</p>	<p>Астения, умственная и физическая усталость. Используют в критических ситуациях (военные действия, природные катастрофы). Условие эффективности - снижение работоспособности. Условие безопасности – возможность полноценного отдыха и питания после кратковременного приема. При повторном применении, продолжении работы возможно истощение энергетических ресурсов за счет рассеивания тепла при повышении температуры тела. Работа на фоне истощения заканчивается смертью от СН.</p>
<p>3. Понижение потребности во сне, утомления связывают с влиянием на таламус, восходящую ретикулярную формацию и усилением возбуждения коры.</p>	<p>Применяют при нарколепсии, при извращенной формуле сна, энурезе на фоне очень глубокого сна, Нежелательное действие: инсомния. Подавляют быстрый сон. компенсаторно вызывают галлюцинации во время бодрствования.</p>
<p>4.Снижение потребности в пище, подавление центра голода в гипоталамусе.</p>	<p>Как анорексигены для лечения ожирения не применяется, но на их основе созданы средства для снижения аппетита - меридиа, фентермин, мазиндол, дезопимон, фепранон.</p>
<p>5.Стимуляция центра дыхания и СДЦ</p>	<p>Применяют для ускорения пробуждения или выхода из наркоза.</p>
<p>6.Адреномиметическое действие центральное и периферическое, прямое (стимулируют α-и β-АР) и не прямое. В результате – повышение АД, тахикардия, расширение зрачков.</p>	<p>Нежелательное действие: головная боль, тремор, гипертонический криз, аритмия, опасно применение при атеросклерозе,</p>
<p>7.Стимулирует выработку условных рефлексов, повышает двигательную активность.</p>	<p>Нежелательное действие: моторная суетливость, сухожильная гиперрефлексия. нарушение кинестезии -контроль за предельной физической нагрузкой - работа до изнеможения</p>
<p>8.Вызывает зависимость физическую и психическую, кумулирует. Возможны парадоксальные реакции у 10-15% людей.</p>	<p>После кратковременной стимуляции развивается галлюцинации, психоз, трудно отличить от шизофрении</p>



Дофамин



Амфетамин



МДМА ("экстази") -
3,4-метилendioксиамфетамин



Острое отравление амфетамином (наблюдается при использовании дозы в 1,5-3 раза выше терапевтической) производное амфетамина – метилендиоксиметамфетамин - "экстази".

Симптомы:

- страх, тревога, агрессивность,
- двигательное беспокойство с немотивированными действиями,
- психоз,
- широкие зрачки, влажная кожа, сухие слизистые оболочки,
- гипертермия, аритмия, боль за грудиной, артериальная гипертензия,
- судороги, стискивание зубов,
- Кома.

Лечение.

- промывание желудка;
- транквилизаторы, нейролептики; БКК -нимодипин, нитраты, альфа- и бета-АБ-ницерголин; лидокаин

НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СТИМУЛЯТОРЫ, НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА (noos-разум), ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРЫ.

НС – активируют нейрометаболические процессы в головном мозге, влияют на высшие, когнитивные функции: улучшают

- **внимание,**
- **память** кратко- и долгосрочную (мнестический эффект),
- **обучаемость,** сокращают число ошибок при решении задач, способность к воспроизведению информации

Накопление и хранение памяти

связано с электрическими и химическими процессами в головном мозге, приводящим к структурным перестройкам.

- В основе краткосрочной памяти лежат следовые явления - циркуляция нервных импульсов в цепи нейронов коры после прекращения действия раздражителя.
- Долгосрочная память связана с химическим кодированием информации и активизацией работы синапсов.

Когда нейроны многократно и длительно возбуждаются, в их постсинаптической мембране возрастает концентрация кальция, который активирует кальцийзависимую протеинкиназу (каллин), расщепляющую мембранный белок (фодрин) с последующим **повышением количества функционирующих рецепторов глутаминовой кислоты**. Синапсы становятся более чувствительными и их проводимость повышается.

Первое ноотропное средство - пирацетам создан в 1980-х годах К. Джурджеа и В.Скондиа -сотрудниками фирмы UCS (Бельгия).

Классификация ноотропных средств

1. производные ГАМК или действующие на ГАМК-ергическую систему

- Аминалон=гаммалон;
- Пирролидоновые производные: Пирацетам=ноотропил, ани-, окси-, этирацетам
- Фенибут;
- Пантогам - измененная молекула пантотеновой кислоты с остатком ГАМК;
- Пикамилон - сочетание ГАМК и никотиновой кислоты;

2. Влияющие на систему возбуждающих аминокислот

- Мемантин,
- глутаминовая кислота,
- Глицин

3. Холинергические средства:

- **обратимые блокаторы холинэстеразы** - аминостигмин, амиридин, донепизил;
- **прямые центральные холиномиметики** - деманол;
- **агонисты холинорецепторов** - оксотреморин;
- **усиливающие синтез и выделение АХ** - холина хлорид и альфасцерат, фосфатидил–серин, цитиколин=цераксон

4. Нейропептиды и их аналоги семакс (АКТГ1-10)

5. Антиоксиданты и антигипоксанты

Пиридитол - удвоенная молекула пиридоксина.

Оксиметилэтилперидина сукцинат=Мексидол,
Мельдоний= Милдронат, цитофлавин (янтарная к-та
+ никотинамид+рибофлавина монопнуклеотид+ инозин)

6. Вазотропные средства – улучшают гемодинамику и реологию крови.

Производные Барвинка малого:

Кавинтон=винпоцетин, девинкан;

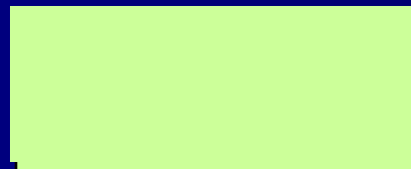
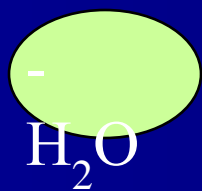
Блокаторы кальциевых каналов: **Стугерон=циннаризин,**
нимодипин=нимотоп;

Производные алкалоидов спорыньи: **сермион=ницерголин;**

Метилксантины: **инстенон;**

7. Препараты животного и растительного происхождения:

Белковые гидролизаты: Церебролизин, актовегин,
солкосерил;**Препараты Гинко Билоба:** Билобил,Танакан.



2-оксо-1-пирролидин ацетамид

Фармакологические ЭФФЕКТЫ парацетама улучшают

- кортико-субкортикальный контроль,
- межполушарный информационный обмен в мозге,
- функции нейронов и нейроглии,
- мозговой кровоток, микроциркуляцию и реологию крови, обменные процессы,
- устойчивость к гипоксии, токсикантам, повреждениям,
- ускоряет восстановление ткани мозга после повреждений
- оказывают энергизирующее действие.

МЕХАНИЗМ действия НС-производных ГАМК

А. улучшение биоэнергетики и синтеза белков, фосфолипидов, нейромедиаторов ГМ:

- повышают скорость оборота информационных молекул и глюкозы;
- увеличивают синтез белка (стимулирует включение лейцина), АТФ, ФЛ
- усиливают гликолиз и аэробное дыхание, активность аденилатциклазы;
- увеличивают текучесть мембраны при старении или повреждении;
- увеличивают количество ХР, выброс и синтез АХ,
- выброс глутамата.

Б. Антиоксидантное действие:

- уменьшают ПОЛ и повреждение ФЛ клеточных мембран, что облегчает фиксацию следов памяти;

В. Улучшение мозгового кровотока:

- расширяют мозговые сосуды в зонах ишемии;
- блокируют агрегацию тромбоцитов и тромбообразование;
- улучшают эластичность эритроцитов и микроциркуляцию.

Г. Потенцирование мнемотропных эффектов нейропептидов памяти:

- уменьшают выброс пролина - амнестической аминокислоты;
- по строению П. сходен с циклической формой концевой аминокислоты нейропептидов памяти (фрагменты АКТГ, вазопрессина, субстанции Р) – пироглутаматом и влияет на рецепторы как эндогенный лиганд;
- наибольшее значение имеет активация АМРА -рецепторов глутаминовой кислоты.

Показания к применению ноотропных средств:

интеллектуально-мнестические нарушения при

- олигофрении, ДЦП, профилактика церебральных нарушений у детей из групп повышенного риска;
- церебральном атеросклерозе, головокружениях
- инсультах,
- коматозных состояниях,
- посттравматических поражениях мозга,
- алкогольных, токсических, дисциркуляторных, дегенеративных энцефалопатиях,
- деменции, астении и депрессии
- снижении памяти,
- абстинентном синдроме.

По сравнению с ПС рацетамы не вызывают:

- эйфории и зависимости;
- истощения энергетических ресурсов мозга при повторном применении;
- не имеет вегетотропного действия (а/миметического эффекта и влияния на ССС);
- не повышает мышечный тонус;
- ноотропное действие развивается спустя 6-8 недель регулярного применения.

Об улучшении интегративной функции мозга

говорят следующие показатели ЭЭГ:

- облегчение прохождения информации между полушариями;
- повышение уровня бодрствования;
- усиление абсолютной и относительной мощности спектра ЭЭГ коры и гиппокампа;
- увеличение доминирующего пика.

седативное действие оказывают

- Сермион= ницерголин
- Фенибут+анксиолитическое+болеутоляющее+противосудорожное
- **применяют при неврозоподобных и диссомнических расстройствах.**

• **Стимулирующие свойства** имеют

- ацефен показан при астении в старческом возрасте;
- пиридитол активизирует идеаторную и моторные сферы, увеличивает физическую выносливость, оказывает нейропротективное действие;
- бемитил– пробуждающее действие, повышает внимание, мозговой кровотока, антигипоксанта и антиоксиданта;
- пирacetam + стресспротективное и противотревожное действие;
- пирамидон+ противотревожное +антиатеросклеротическое, их применяют при **астенодепрессивных** состояниях;

сбалансированный спектр действия имеет Пантогам
+противосудорожное +противопаркинсоническое;

Побочные эффекты НС:

- **Раздражительность,**
- **бессоница,**
- **тремор у препаратов со стимулирующим эффектом,**
- **раздражающее действие на слизистую желудка (рацетамы).**

ОБЩЕТОНИЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА (адаптогены)

Суммарные биопрепараты животного или растительного происхождения обладают адаптогенным и мягким психостимулирующим действием, оптимизируют умственную и физическую работоспособность на фоне утомления, эффективны при длительном применении в малых дозах.

В качестве общетонизирующих средств используют галеновые препараты *из растений*

- жень-шень, гинсана (содержит 8 гинсенозидов)
- элеутерококк колючий,
- лимонник китайский,
- родиола розовая (золотой корень),
- аралия маньчжурская, сапарал (Σ аралозидов)
- левзея (маралий корень), ЭКДИСТЕН (фитоэкдизоны левзеи),
- заманиха;

ЖИВОТНЫХ –

- пантокрин, рантарин – вытяжки из неороговевших рогов – пантов - марала, изюбра, пятнистого или северного оленя.

Комбинированные препараты (витамино-минерально-антиоксидантные комплексы).



**аралия
манчжурская**

жень-шень

**заманиха элеутерококк
колючий**



левзея

лимонник китайский

родиола розовая

Эффекты, механизм действия и применение ОТС.

- **Увеличивают объем физической работы и отодвигают наступление утомления, ускоряют восстановление сил после тяжелой работы, улучшают координацию движений и выносливость мышц;**
- **улучшают показатели умственной активности, краткосрочную и долговременную память, внимание, обучаемость, силу и подвижность процессов возбуждения и торможения (на фоне утомления, у больных со слабостью процессов торможения);**
- **стимулируют вегетативные центры гипоталамуса, гипофиза, РФ, кору БП, снижают возбудимость синхронизирующей таламокортикальной системы;**
- **препятствуют развитию стадии истощения общего адаптационного синдрома, стимулируют секрецию гормонов коры надпочечников и щитовидной железы;**

• **Адаптогенное действие** - увеличение неспецифической устойчивости к действию неблагоприятных факторов.

Модулирующее действие - нормализуют функции независимо от исходного патологического фона (гипо- и гипергликемию, лейкопению и лейкоцитоз, эффективны при анемии и эритроцитозе, повышают пониженное АД). Обеспечивается нормализующим действием на эндокринную систему (поджелудочную, половые железы, надпочечниками) и ЦНС.

Улучшают трофические процессы и регенерацию: стимулируют синтез ДНК, РНК, белка, мембранных фосфолипидов; усиливают гликолиз и окисление липидов, увеличивают продукцию гликогена в печени и скелетных мышцах; способствуют раннему включению аэробных процессов окисления, стабилизируют структуру митохондрий, увеличивают сопряжение окисления и фосфорилирования, обогащают макроэргическими фосфатами мозг, сердце, печень, скелетные мышцы;

• **ослабляют симптомы интоксикации этанолом, ЛВНД;**

• **повышают иммунитет.**

Особенности действия общетонизирующих средств:

- нет единого действующего начала,
- не вызывают истощения энергетических ресурсов организма,
- эйфории и зависимости,
- действуют на соматические и нервные процессы неизбирательно,
- восстанавливают сниженные функции до нормы,
- эффективны на фоне утомления.

Показания к применению: назначают в первой половине дня

- Астеническое состояние после тяжелого соматического заболевания;
- Артериальная гипотензия;
- нарколепсия;
- профилактика инфекционных заболеваний (гриппа);
- анемия;
- комплексная терапия сахарного диабета;
- импотенция;
- здоровым людям в период интенсивных нагрузок, если невозможен полноценный отдых.

Побочные эффекты:

- повышение АД,
- возбуждение,
- лихорадка,
- кровоточивость
- бессоница.

АНАЛЕПТИКИ или СУДОРОЖНЫЕ ЯДЫ.

(analaвапо - восстановление, поднимать, укреплять) – *неизбирательные стимуляторы ЦНС*, действуют на всех ее уровнях. Повышение дозы А. приводит к генерализации возбуждения, повышению рефлекторной возбудимости, в токсических дозах вызывают судороги, поэтому А. называют *судорожными ядами*.

Механизм действия:

- облегчают межнейрональную передачу нервных импульсов и усиливают процессы возбуждения
- или угнетают процессы торможения:

Пикротоксин, бемегрид, коразол угнетает пресинаптическое торможение, действуя на ГАМК-ергические структуры;

стрихнин – ослабляет постсинаптическое торможение, медиатором которого является глицин – препарат блокирует постсинаптические глициновые рецепторы.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНАЛЕПТИКОВ

Каждый из аналептиков имеет тропность к отдельным структурам ЦНС: кора, продолговатый, спинной мозг.

А. Аналептики прямого действия

Препараты, преимущественно действующие на

1. Кору больших полушарий головного мозга

- кофеин

2. Продолговатый мозг

- коразол,
- бемегрид,
- камфора,
- кордиамин,
- этимизол,
- пикртоксин

3. Спинной мозг

- Стрихнин

Б. Аналептики рефлекторного действия:

- Н-холиномиметики – цитизин, лобелин;
- карбоген;
- пары аммиака;

Фармакологические эффекты

Стимуляция ДЦ, повышает его чувствительность к CO₂ и нервным импульсам, за счет **прямого действия** на центры продолговатого мозга, а кордиамин и камфора еще и **рефлекторного действия**.

Это ведет к **повышению частоты и глубины дыхания**. Проявляется на фоне угнетения

- Стимуляция СДЦ ведет к **повышению тонуса сосудов и ОПСС** в результате **увеличивается АД**, условием эффективности является **снижение АД**.
- «пробуждающее» действие — ускоряет выход из наркоза
По аналептической активности А. располагаются:
бемегрид > коразол > кордиамин > камфора

Выраженным судорожным действием обладает

СТРИХНИН (тонические судороги, связаны с влиянием на спинной мозг)

>**бемегрид**>**коразол** (судороги клонико-тонические, связанные с влиянием на ГМ) >**кордиамин** и **камфора**.

Кофеин вызывает судороги только в высоких дозах.

Этимизол не обладает судорожным действием.

Аналептики имеют малую ШСД, диапазон доз от стимулирующих Д и СДЦ, до вызывающих судороги.

ВВ! Прямого влияния на сердце большинство **аналептиков не оказывают!**

Исключение – кофеин и камфора.

- **Камфора** оказывают **прямое доброкачественное кардиостимулирующее** действие, связано с возбуждением адренергической системы, усиливает выведение токсинов из кардиомиоцитов. Сульфокамфокаин может применяться для лечения хронической сердечной недостаточности.
- **Кофеин** оказывает **прямое злокачественное кардиотоническое** действие, **↑ Ч и ССС, потребность миокарда в кислороде**, но одновременно **возбуждает вагус** может **снижать ЧСС**, конечный результат зависит от преобладания прямого кардиотонического или возбуждения вагуса.

Показания к применению:

- **легкое отравление снотворными**, – лучше комбинировать аналептики для равномерного возбуждения всех отделов ЦНС (аналептическая смесь: пикротоксин, кофеин, стрихнин и другие). Тяжелое отравление требует высоких доз, это может вызвать судороги и усилить гипоксию мозга, т.к. аналептики повышают потребность мозга в O₂;
- **ускорение выхода из наркоза**;
- **асфиксия новорожденных** (препарат выбора – **этимизол**, поскольку он не обладает судорожным действием и, как исключение, вызывает седативный эффект, увеличивает выделение АКТГ, синтез сурфактанта)
- **гипотензия**,
- **шок, СН**,
- **импотенция парезы, параличи, снижение функции зрительного и слухового анализаторов** (стрихнин)

Сравнительная характеристика аналептиков

Коразол оказывает прямое действие на СД и ДЦ, продолжительность действия 20-30 минут, может вызывать клонико-тонические судороги, повышение АД, рефлекторную брадикардию. Прямо на сосуды и сердце не влияет.

Кордиамин - алкилированный амид никотиновой кислоты. Прямо и рефлекторно (через рецепторы каротидного синуса) стимулирует Д и СДЦ, на сердце не влияет. Гепатопротектор. Действует 30-60 мин. Имеет большую широту терапевтического действия. Часто применяют при отравлении этанолом, меньше опасность судорог.

Бемегрид - химически является глутаримидом, имеет мощный аналептический эффект. Стимулирует в большей степени Д и меньше СДЦ, фармакологический антагонист барбитуратов, имеет слабое аналгетическое действие. Сильный судорожный яд. Применяют при легком отравлении барбитуратами, действует до 12ч.

Стрихнин - алколоид семян чилибухи (рвотный орех). Действует преимущественно на спинной мозг, меньше на центры продолговатого мозга, кору. В больших дозах вызывает тетанические судороги. Обостряет чувствительность зрительного, слухового, вкусового анализаторов, влияя на соответствующие зоны коры. Кумулирует. Угнетает процессы торможения в ЦНС, возбуждение становится генерализованным любое раздражение вызывает судороги (тетанус - одновременно сокращаются и сгибатели, и разгибатели)

Применение: парезы, параличи, миастения, импотенция.

Камфора – бициклический кетон, получают из пихтового масла. Слабый аналептик. Прямо и рефлекторно (с рецепторов подкожной клетчатки) стимулирует Д и СДЦ. В воде не растворима, используют масляные растворы для подкожного введения и спиртовые для местного действия. Водорастворимый препарат камфоры-

сульфокамфокаин.

Стимулирует работу сердца, активируя адренергические структуры и применяется для лечения острой и хронической СН, увеличивает мозговой и коронарный кровоток. Оказывает местное раздражающее, анестезирующее, противовоспалительное, антимикробное действие,

Используется для лечения артритов, пролежней, компрессов и т. п., на месте подкожного введения гранулемы, инфильтраты, при попадании в сосуд масляная эмболия.

Кофеин – триметилксантин, алколоид кофе, чая, колы.

Умеренно возбуждает все отделы ЦНС, **усиливает процессы возбуждения в коре** большого мозга.

Механизм действия кофеина связан с

- конкурентной блокадой аденозиновых (пуриновых) рецепторов нейронов мозга, что приводит к увеличению освобождения НА, Д, С и возбуждающих аминокислот (аспарагината и глутамата).
- В высоких дозах кофеин блокирует фосфодиэстеразу, инактивирующую цАМФ. При длительном применении эффект снижается, т.к. образуются новые аденозиновые рецепторы.

Эффекты.

Обладает **психостимулирующим и аналептическим** действием. Действие зависит от дозы и состояния ЦНС, типа ВНД.

Как **психостимулятор** вызывает повышение умственной и физической работоспособности, двигательной активности, уменьшает время реакций, снижает сонливость, утомление.

В малых дозах оказывает стимулирующее действие, в больших – угнетающее.

Для слабого типа ВНД эффект возбуждения достигается введением малых доз, для сильного типа – больших.

Аналептическое действие – стимулирует Д и СДЦ продолговатого мозга, центр вагуса, повышает Ч и Глубину дыхания.

- На спинной мозг действует только в высоких дозах, **повышает спинномозговые рефлексы**

Влияние на ССС – кофеин прямо влияет на миокард, оказывает злокачественное кардиотоническое действие. Одновременно возбуждает центр вагуса, конечные результаты будут зависеть от преобладания того или иного влияния. Изменения работы сердца невелики или не возникают вовсе. В больших дозах – тахикардия, аритмии. Возбуждает СДЦ и повышает тонус сосудов и ОПСС.

При непосредственном действии на сосуды их тонус снижается. Сосуды разных областей по-разному реагируют на кофеин: коронарные – расширяются (если выброс увеличен). Мозговые – несколько тонизирует, при снижении их тонуса, это свойство используют при мигрени. Повышенный тонус мозговых сосудов снижает. Нормальное АД не изменяет или незначительно повышается, при гипотензии – повышение АД.

Гладкая мускулатура внутренних органов (жкт, бронхи) - миотропное спазмолитическое.

Скелетные мышцы – повышение тонуса, центр и периферическое.

Обмен – повышается основной обмен (повышается гликогенолиз –гипергликемия), липолиз – увеличивается количество свободных жирных кислот. Механизм: блокада ФД – увеличение цАМФ.

ЖКТ вызывают повышение секреции желудочного сока (используют для диагностики).

Почки –повышение диуреза (увеличивается фильтрация, уменьшается реабсорбция).

При повторном введении – привыкание, зависимость (теизм).

Побочные эффекты: беспокойство, возбуждение, тошнота, рвота, бессонница, сердечные аритмии, тахикардия.

Средства, вызывающие лекарственную зависимость

Лекарственная зависимость - психическое, а иногда также физическое состояние, характеризующееся определенными поведенческими реакциями, которые всегда включают потребность в постоянно возобновляемом приеме определенного средства для того, чтобы избежать неприятных симптомов, обусловленных прекращением приема этого средства (определение ВОЗ).

Основой формирования зависимости может быть:

- эйфоризирующее действие
- повышение умственной и физической работоспособности
- устранение неприятных психических симптомов
- устранение симптомов абстиненции

Психическая зависимость — состояние, при котором лекарственное вещество вызывает чувство удовлетворения и психического подъема и требует периодического введения лекарственных веществ для нормализации психического состояния.

Синдром психической зависимости — патологическая потребность в употреблении лекарственных веществ во избежание нарушений психики (без соматических явлений абстиненции).

Физическая зависимость — адаптивное состояние, проявляющееся выраженными соматическими расстройствами при прекращении введения лекарственного вещества, вызывающего это состояние.

Синдром физической зависимости сопровождается развитием абстиненции после отмены лекарственного вещества или введения его антагонистов

Абстиненция — комплекс расстройств, возникающих через определенное время после прекращения действия лекарственных веществ, вызывающих зависимость (психические и физические расстройства).

Критерии принадлежности

лекарственного вещества к наркотическим:

- 1) медицинский: лекарственные вещества, оказывающие специфическое (стимулирующее, седативное, галлюциногенное) действие на ЦНС, такое действие обуславливает их немедицинское применение
- 2) социальный: немедицинское потребление приобретает масштабный вид - социальная значимость
- 3) юридический: соответствующее юридическое лицо признает лекарственное вещество наркотиком, формируется список наркотических средств (Минздрав РФ)

В России государственный контроль психоактивных веществ и их прекурсоров ведётся согласно перечню наркотических средств, состоящему из четырех списков.

1. Запрещённые к обороту наркотические средства (гашиш, героин, ДОБ, ЛСД, МДМА и др.) и психотропные вещества (метаквалон, метилфенидат и др.) из Списка I;
2. Наркотические средства (амфетамин, кодеин, кокаин, морфин и др.) и психотропные вещества (кетамин и др.), оборот которых ограничен и контролируется (из списка II);
3. Ограниченные к обороту психотропные вещества (декстрометорфан, тарен и др.), для которых исключаются некоторые меры контроля (из списка III);
4. Вещества, используемые в производстве психоактивных веществ, и яды, оборот которых ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля (эфедрин, серная кислота, ацетон, нитрометан, толуол и др.). (из списка IV)

Примеры веществ, вызывающих лекарственную зависимость

Вещества	Лекарственная зависимость		Привыкание
	психическая	физическая	
Морфин, героин, кодеин и другие опиоидные препараты	+	+	+
Барбитураты	+	+	+
Бензодиазепины	+	+	+
Спирт этиловый	+	+	+
Кокаин	+	-	-
Индийская конопля (марихуана, гашиш)	+	-	±
ЛСД-25 (диэтиламид лизергиновой кислоты)	+	-	+

Адреномиметики:

амфетамины
кокаин
катиноны
метилфенидат

Эфедрин псевдоэфедрин

Пурины:

кофеин
теофиллин
Теобромин

Холинергические:

мускарин
никотин
скополамин
атропин

Транквилизаторы:

алпразолам
диазепам
темазепам
лоразепам
Флунитразепам

алкоголь

эфир

Снотворные:

барбитураты
хлороформ
метаквалон

Опиаты:

кодеин
морфин
героин
оксикодон
дигидрокси Кодеинон
метадон
фентанил

«ВОЗНАГРАЖДЕНИЯ» (rewards) И НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАВИСИМОСТИ

Группы веществ	Вещества	Вознаграждение	Механизм действия	Нейро-медиатор
Стимуляторы ЦНС	Амфетамин	Эйфория, активация, расстройства восприятия	↑ освоб. и ↓ нейрон. захвата МА	ДА НА СТ
	Кокаин	Эйфория, активация	↓ нейрон. захвата МА	ДА НА,
	Кофеин	Снятие чувства усталости	↑ выдел. НА в связи с блок.	
СТ			аденозиновых рецепторов	
НА	Никотин	Эйфория, релаксация	↑ выделения нейромедиаторов в связи	ДА НА
АЦХ			с активацией	

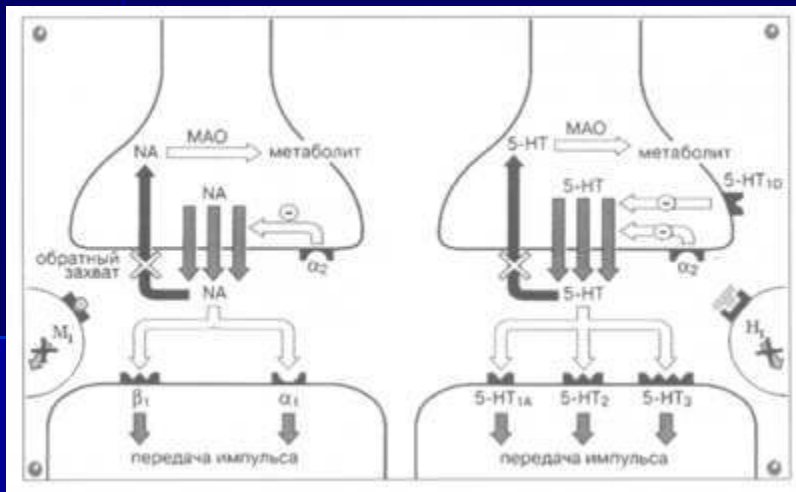
Вещества	Толерантность		Зависимость		Социальная значимость злоупотребления
	ФК	ФД	физическая	психическая	
Опиаты	+	+++	+++	++	+++
C_2H_5OH	+	+++	+++	++	+++
Бензодиазепины	+	++	+++	++	++
Марижуана	+	++	+	++	++
Психостимуляторы	+	++	+	+++	+++
Галлюциногены	+	+++	0	++	+++
Никотин	++	+++	+++	++	++

БЛАГОДАРЮ за ВНИМАНИЕ!!!

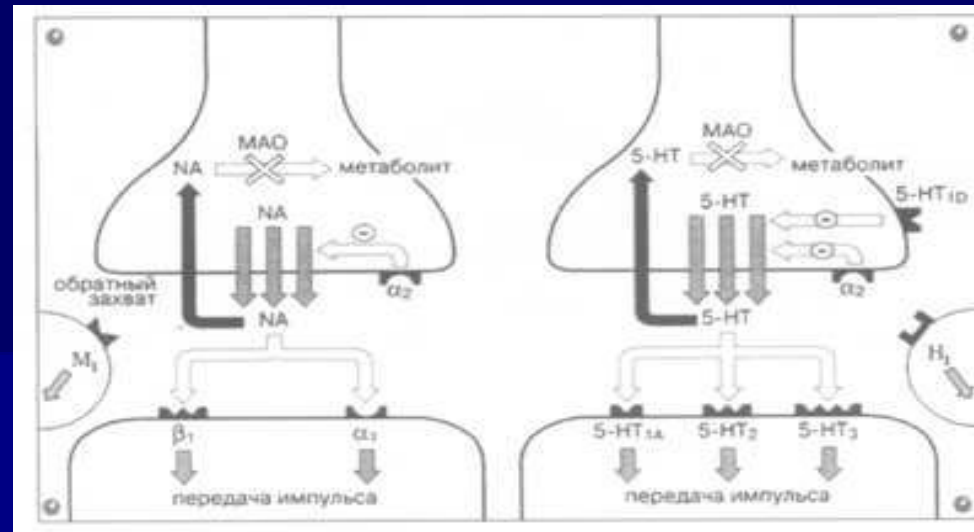


Коаксил=тионептин

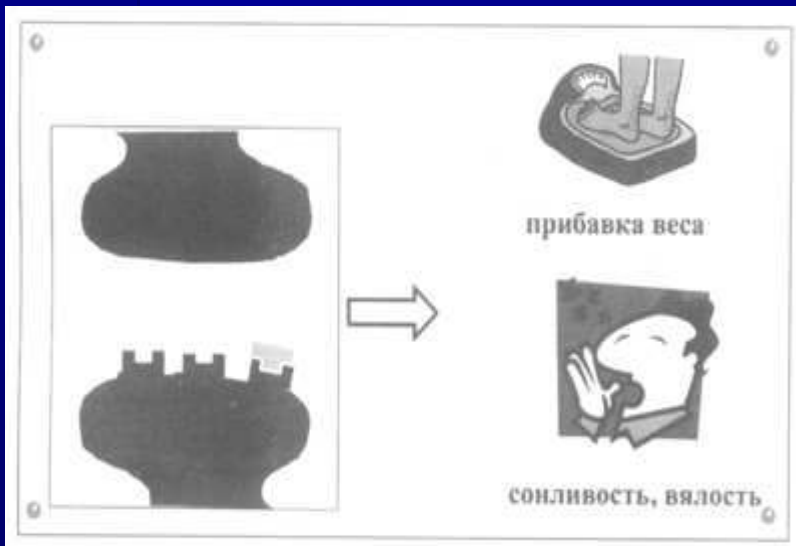
Вид конечности с внутренней стороны.



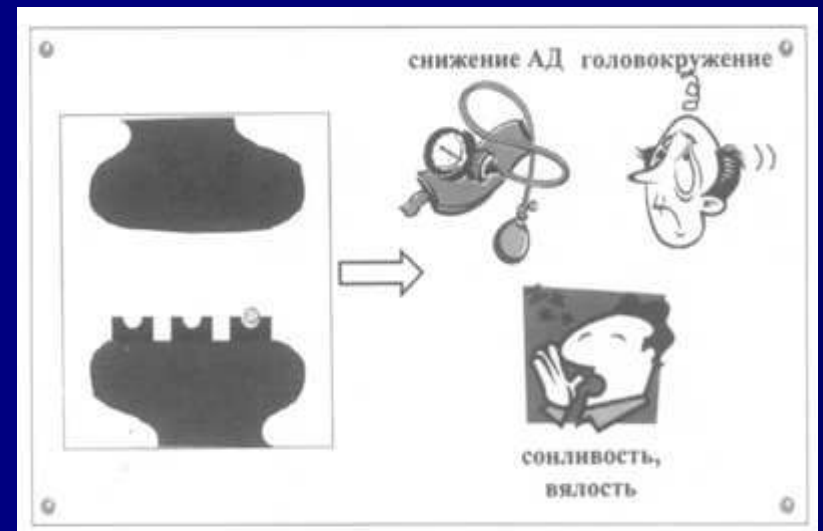
ТЦА подавляют обратный захват норадреналина (НА) и серотонина (5-НТ).



ИМАО и ОИМАО предотвращают разрушение НА и 5-НТ в нейрональных окончаниях



Блокада гистаминовых H_1 -рецепторов.



Блокада α_1 -адренергических рецепторов.