

Психомиметирующие средства

**Антидепрессанты
Психостимуляторы
Ноотропы**



Курс «Фармакология»
Лекция №9

Антидепрессанты

психотропные средства, применяемые для лечения депрессивных состояний

Депрессия – крайняя степень подавленности психической деятельности человека, характеризующаяся глубокой апатией, тоскливым настроением (гипотимия) и двигательной заторможенностью.

Для депрессии характерны суицидальные попытки.

Нейрохимия депрессий: 1) катехоламиновая гипотеза;

2) фенилэтиламинавая;

3) индоламинавая;

4) гормональная

(\downarrow ЛГ \rightarrow \downarrow Э \rightarrow депрессии у женщин (\uparrow Э₂ \rightarrow эффект); эндорфины \rightarrow эффект.)

Антидепрессанты

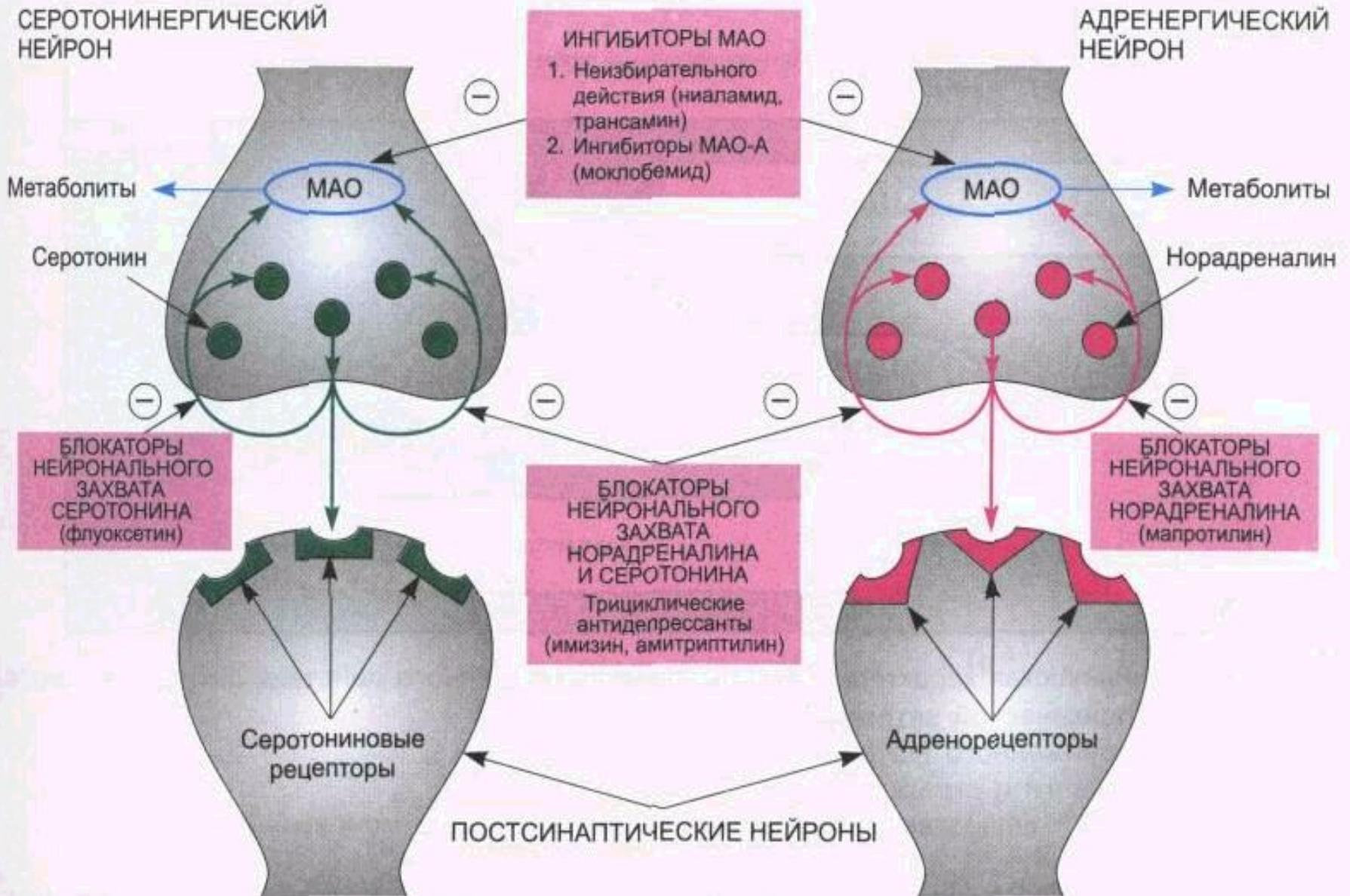


Рис. 11.1. Основная направленность действия антидепрессантов.

Классификация антидепрессантов

Трициклические антидепрессанты:

Амитриптилин: табл. 0,025, амп. 1%-2мл

Имипрамин (мелипрамин, имизин – Imizinum): драже, табл. 0,025, амп. 1,25%-2мл

Фторацизин: табл. 0,015, табл. об. 0,1, амп. 1,25%-1 мл;

Дамилена малеинат: табл. 0,05

Триптизол, Кломипрамин, Пипофезин, Омипрамо, Дезметилимипрамин.



Механизм: блокируют обратный захват НА, ДА и 5-НТ → усиленная стимуляция постсинаптических рецепторов

Основные эффекты: антидепрессивный, седативный, психостимулирующий;

Побочные эффекты: снижение АД, тахикардия, сухость во рту, мидриаз и нарушение аккомодации (м-холиноблокирующее и α-адреноблокирующее действие).

Не комбинировать с ингибиторами МАО

Классификация антидепрессантов

Ингибиторы нейронального захвата серотонина

Пароксетин: табл., покрытые пленочной об; 1 табл. содержит пароксетина гидрохлорида гемигидрат 22,76 и 34,14 мг.

Флуоксетин: капс. 0,01 и 0,02

Флувоксамин: табл. об. 0,05 и 0,1

Сертралин: фильм-табл. 0,05



Механизм: блокирование обратного захвата 5-НТ → стимуляция 5-НТ-рецепторов ЦНС;

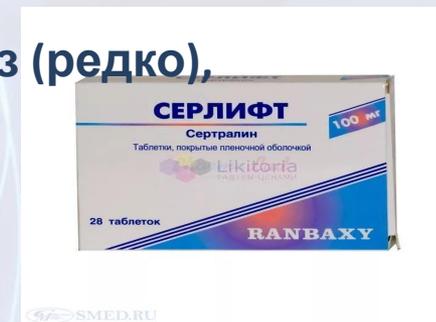
Слабое (или отсутствие) м-холиноблокирующее и α -адреноблокирующее действие → уменьшение количества побочных эффектов;

Антидепрессивный эффект развивается через 1-3 недели,

Слабый седативный эффект

Побочные эффекты: головная боль, тошнота, зуд, мириаз (редко), тахикардия (редко), отсутствие аппетита

Не комбинировать с ингибиторами MAO



Классификация антидепрессантов

Ингибиторы нейронального захвата норадреналина

Мапротилин: табл. об. 0,025, 0,05 и 0,75

Ребоксетин : капс. 0,1



Механизм: Блокирование обратного захвата НА → усиленная стимуляция адренорецепторов.

Умеренно выраженное м-холиноблокирующее и α-адреноблокирующее действие;

Умеренно выраженный анксиолитический и седативный эффекты.

Ингибиторы нейронального захвата серотонина и норадреналина

Венлафаксин: табл. 37,5 мг и 75 мг

Механизм: блокирование обратного захвата НА и 5-НТ → усиленная стимуляция адренорецепторов и серотонинорецепторов.

Классификация антидепрессантов

Ингибиторы MAO неизбирательные (MAO-A и MAO-B)

MAO-A осуществляет окислительное дезаминирование НА и 5-НТ;

MAO-B осуществляет окислительное дезаминирование ДА. → Ингибиторы MAO-B не влияют на течение депрессии (антипаркинсоническое действие)

Ниаламид: табл., драже 0,025

Эффекты: антидепрессивный и психостимулирующий

антидепрессивный эффект развивается через 1-2 недели

Побочные эффекты: бессонница, возбудимость, тремор, судороги, токсический гепатит, снижение АД (применяется редко)

Не комбинировать с трициклическими антидепрессантами.

Не употреблять в пищу тирамин-содержащие продукты (сыр, пиво, дрожжи, вино, бананы, соя).

Ингибиторы MAO-A:

Моклобемид: табл. 0,15 и 0,3

Менее выраженные побочные эффекты,

не повышает АД при употреблении тирамин-содержащих продукт



Классификация антидепрессантов

Другие:

Тианептин: табл. об.

Механизм: усиливает обратный захват 5-НТ в нейронах коры и гиппокампа

оказывает антидепрессантный и анксиолитический эффекты;
улучшает настроение,
нормализует сон,
ослабляет соматические нарушения.

Побочные эффекты развиваются редко: диспепсические расстройства, нарушения сна, головная боль, аритмии.

Миртазапин: табл. об. 0,03 и 0,045

Механизм: блокирует пресинаптические α -адренорецепторы в адренергических и серотонинергических синапсах \rightarrow усиление высвобождения НА и 5-НТ из нервных окончаний \rightarrow стимулирует 5-НТ₁ – рецепторы \rightarrow антидепрессантный эффект;
блокирует 5-НТ₂ - и 5-НТ₃-рецепторы \rightarrow антидепрессантный эффект;
блокирует Н₁-рецепторы \rightarrow седативный эффект.

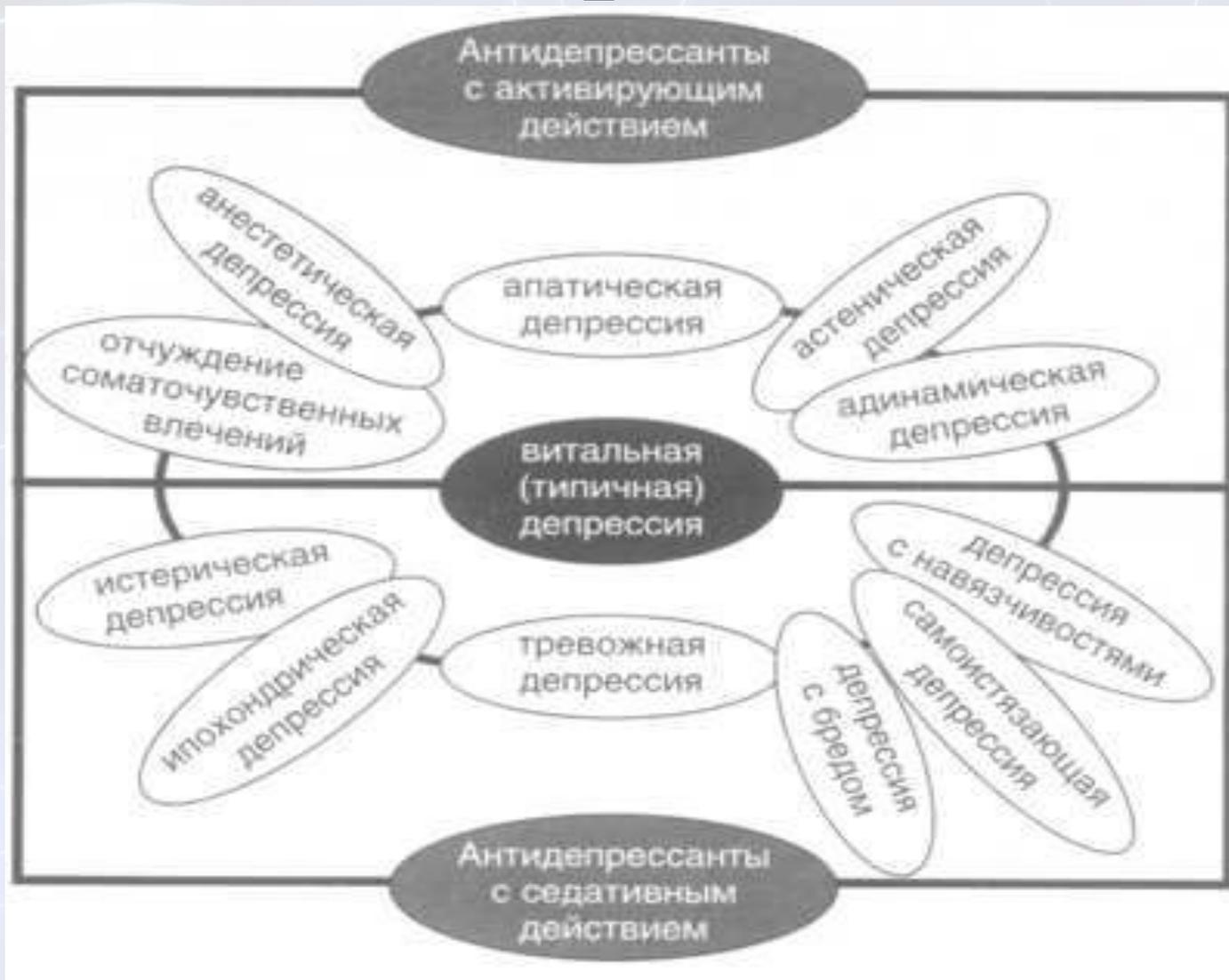
Антидепрессантный эффект развивается через 1-2 недели.



ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

- 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.

Показания к назначению антидепрессантов



Антидепрессанты 1 поколения

Неселективные антидепрессанты

Влияющие на механизм

- Смешанные ингибиторы обратного захвата НА/5-НТ (амитриптилин)

- Ингибиторы обратного захвата преимущественно 5-НТ (кломипрамин)

- Ингибиторы обратного захвата преимущественно НА (мапротилин, дезипрамин)

Влияющие на механизм и субстрат

- Ингибиторы обратного захвата 5-НТ/блокаторы рецепторов (тразодон, нефазодон)

Влияющие на субстрат

- Антагонисты рецепторов (миансерин)

- Необратимые ингибиторы MAO (ипраниазил)

Антидепрессанты 1 поколения

Преимущества

- Так называемые эталонные препараты (имипрамин, amitриптилин, кломипрамин),
- Наибольшая мощность тимоаналептического действия и эффективностью при наиболее тяжелых меланхолических депрессиях.
- Большой опыт их клинического применения (что подразумевает знание врачей особенностей их действия, эффективности и переносимости),
- Пожелания больных, основанные на личном опыте их успешного предшествующего применения,
- Доступная стоимость.

Антидепрессанты 1 поколения

Недостатки

1. Длительный латентный период - 3-4 нед (период от времени начала применения препарата до появления собственно тимоаналептического эффекта), что предполагает длительный "период ожидания", который должен быть известен врачу и о котором должен быть информирован больной.
2. Выраженные побочные явления, связанные с влиянием препаратов на "нетерапевтические" механизмы (холинергическая, гистаминная системы, а и b-адренорецепторы).
3. Кардиотоксичность - синусовая тахикардия, замедление атриовентрикулярной и интравентрикулярной проводимости, пролонгация зубца QT, суправентрикулярная тахикардия и др.

Антидепрессанты 1 поколения

Недостатки

4. Летальность в мегадозах благодаря незначительному диапазону между терапевтической и токсической дозой у препаратов. Эта особенность увеличивает риск летального исхода при приеме больших доз антидепрессантов (по неосторожности или с суицидальной целью).
5. Лекарственные взаимодействия, связанные с отчетливым влиянием (ингибированием или индукцией) печеночных ферментов.
6. Снижение порога эпилептической активности.

Антидепрессанты 1 поколения

Недостатки

7. Повышение массы тела.

8. Титрация доз - постепенное увеличение дозировки препаратов до оптимальной (обычно из-за риска развития побочной симптоматики), что предопределяет отсроченность появления клинического эффекта.

9. Плохое согласие больных с лечением, о чем свидетельствует высокий процент их отказов от приема препаратов (до 50%), следствием чего являются обострения и рецидивы депрессивных состояний.

Антидепрессанты 2 поколения

Влияющие на механизм

- Селективные ингибиторы обратного захвата 5-HT (SSRI) (флуоксетин, сертралин)
- Селективные стимуляторы обратного захвата 5-HT (тианептин)
- Селективные ингибиторы обратного захвата ДА (SDRI) (бупропион)
- Селективные ингибиторы обратного захвата 5-HT-НА (SNRI) (венлафаксин)
- Селективные ингибиторы обратного захвата НА (NRI) (ребоксетин)

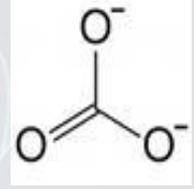
Влияющие на механизм и субстрат

НА/специфические 5-HT (NaSSA) (миртазапин)

Влияющие на субстрат

Обратимые ингибиторы МАО (моклобемид)

Препараты лития (нормотимические средства)



Лития карбонат: табл. об. 0,3 (литий углекислый, Li_2CO_3)

Контемнол: 1 табл. пролонгированного действия содержит лития карбоната 500 мг:

- профилактика маниакальной фазы маниакально-депрессивного психоза и циклических проявлений агрессивности у психопатов,
- квартальные запои,
- некоторые виды лекарственной зависимости,
- сексуальные отклонения,
- мигрень,
- синдром Меньера.



Микалит: капс. (пролонгированный препарат) Пролонгированная лекарственная форма в виде капсул, содержащих микрокапсулы с лития карбонатом из расчета 0,4 г препарата в одной капсуле.

более удобен для применения, создает более длительную, стабильную концентрацию лития в крови;

оказывает более выраженное действие, чем непролонгированный препарат.

За рубежом выпускается ряд лекарственных форм (специальные таблетки), медленно высвобождающих литий и обеспечивающих относительно равномерную концентрацию лития в крови: литиоинитдюрель (Lithionit -durel), литий-дурулез (Lithii-durulez), квилонум ретард (Quilonum retard), квилонорм ретард (Quilonorm retard), контемнол ретард (Contemnoil retard) и др.

Психостимуляторы

**ЛС, стимулирующие психические функции коры головного мозга
(повышение двигательной активности)**

Основные эффекты:

- Стимуляция психической работоспособности (объем, скорость интеллектуальной деятельности):

Сферы – внимание (концентрируется), восприятие (обостряется – острота зрения), мышление

(ускорение течения мыслей, ассоциативных процессов, принятия решений – логика мыслей

страдает – генерация идей не сопровождается их критической оценкой – эйфоризирующий эфф-т).

- Стимуляция двигательной активности: устранение чувства усталости, утомления, повышение мышечного тонуса, улучшение координации движений.
- Изменения эмоциональной сферы – повышение настроения (до эйфории → м.б. лек. Зависимость), появление чувства радости, оптимизма, безграничных возможностей. У 10-15% - парадоксальный эффект: вялость, заторможенность, тревога, волнение, страх, нервозность.
- Стимуляция бодрствования с уменьшением потребности во сне и отдыхе.
- Снижение аппетита и чувства голода.
- Вегетативные сдвиги: ↑АД, тахикардия, потливость, мидриаз, расширение бронхов,

Классификация психостимуляторов

1. Производные фенилалкиламина

Амфетамин (фенамин): табл. 0,01

Механизм: стимуляция выхода НА и ДА из пресинаптических окончаний;
подавление обратного захвата (слабый),
ингибирование МАО (слабый);
периферическое адреномиметическое д-е.

Нежелательные эффекты: бессоница, возбуждение, аритмии, гипертензия, истощение энергетических ресурсов, психическая и физическая зависимость → ограниченное применение.

2. Производные фенилалкилпиперидина

Меридил (Meridilum): табл. 0,01

Механизм: стимуляция выброса НА в синаптическую щель;
периферическое действие слабое.

Психостимулирующий эффект слабее такового амфетамина, реже развивается лекарственная зависимость, менее выражены побочные эффекты.

3. Производные фенилалкилсиднонимина

Мезокарб (сиднокарб): табл. 0,005, 0,01 и 0,025

Сиднофен: табл. 0,005 – эффект слабый, антидепрессантный эффект.

Механизм: стимуляция выброса НА в синаптическую щель;
периферическое действие слабое.

4. Производные метилксантина (

Coffeinum-natrii benzoas: пор., табл. 0,075, 0,1, 0,2, амп. 10% и 20% - 1 мл и 2 мл.

Механизм: ингибирование фосфодиэстеразы цАМФ в нейронах ЦНС и внутренних органах;

блокирует рецепторы аденозина, устраняя процессы торможения;

Эффекты: Аналептический (стимуляция дыхательного и сосудодвигательного центров);

Прямое стимулирующее действие на сердце (периферическое - тахикардия);

Возбуждающее действие на центры n.vagus (брадикардия);

в больших дозах – хронотропный эффект с повышением потребности миокарда в кислороде, аритмии.

Стимуляция сосудодвигательного центра → повышение тонуса сосудов и АД; прямое действие на сосуды → расслабление (коронарных сосудов и почек), сосуды мозга суживаются (лечебный эффект при мигрени).

Расслабляет гладкие мышцы бронхов, усиливает диурез. При нормотензии эффект слабый, при гипотензии АД нормализуется.

Нежелательные эффекты: бессоница, возбуждение, аритмии, гипертензия,

Показания к назначению психостимуляторов

- Нарколепсия;
- Детская гиперактивность (церебральная патология), парадоксальный эффект;
- Астенические, астено-депрессивные, ступорозные состояния после травм головного мозга, энцефалитов и других заболеваний с заторможенностью, вялостью, апатией, сниженной работоспособностью, ипохондрией, повышенной сонливостью;
- Задержка умственного развития у детей при преобладании в клинике вялости, заторможенности;
- Ночной диурез с **профундосомнией (?)** – сиднокарб на ночь;
- Бессонница с извращенной формулой сна – сиднокарб утром, нитрозепам – на ночь;
- Отравления резерпином, морфином, снотворными, выведение из наркоза, отрезвление при алкогольном опьянении;
- Лекарственный паркинсонизм;
- Депрессивные состояния;
- Для здоровых (повышение работоспособности, устранение усталости) –

Психостимуляторы

Побочные явления, передозировка

Амфетамин → психозы, галлюцинации, бессонница, головокружение (редко страх, суициды), потливость, анорексия, тошнота, рвота, диарея, гипертензия, аритмия, эйфория, лекарственная зависимость.

Сиднокарб → редко кардиалгии, раздражимость, нервозность, тревога.

Меридил → раздражимость, бессонница, сердцебиение.

Кофеин → нарушения сна, беспокойство, аритмии.

Передозировка → судороги,
экстрасистолы,
тремор,
гиперсекреция HCl → язвы.

При толерантности дозы повышают в 10-100 раз → психозы (картина шизофрении – галлюцинаторно-параноидальная симптоматика).

Ноотропные средства

(noos – ум, мышление, tropos - стремление)

ЛС, оказывающие влияние на высшие интегративные функции мозга, стимулирующие обучение и память, улучшающие умственную деятельность и повышающие устойчивость нервных клеток к повреждающим факторам

Толкование ноотропной концепции:

НС – церебропротекторы, оказывающие защитное действие при органических поражениях мозга и способствующие восстановлению интеллектуальной деятельности, нарушенной патологическими состояниями.

НС – мнемотропы: ЛС, стимулирующие обучение и улучшающие память.

Ноотропные средства

Pyracetatum (ноотропил): капс. 0,4, табл. об. 0,2, амп. 20%-5 мл. – производное пирролидина, циклическое производное ГАМК

Этирацетам, Оксирацетам, Дипрацетам

Aminolonum (гаммалон): табл. об. 0,25 –сама ГАМК

Natrii oxybutiras (натрия оксибутират): амп. 20%-10 мл , сироп 5%-400 мл – натриевая соль гамма-оксимасляная к-та (в больших дозах → снотворный и наркотический эффекты)

Phenibutum: табл. 0,25 – гидрохлорид γ -амино- β -фенилмасляная к-та

Пантогам (гопантенная кислота): табл. 0,25 и 0,5 – Са-соль диокси-диметил-бутирил- γ -аминомасляная к-та

Пиридитол (пиритинол, энцефабол): драже 0,1, табл. 0,05 и 0,1, табл. об. 0,2, сироп - две молекулы пиридоксола, соединенные дисульфидным мостиком.

Ацефен: табл. об. 0,1, фл. 0,25 pro injectionibus

Кавинтон (винпоцетин): табл. 0,005

Пикамилон (никотиноил-ГАМК) – молекула ГАМК, соединенная с никотиновой кислотой.

Механизмы действия ноотропов

- Воздействие на нейрофизиологические механизмы памяти;
- Улучшение мозгового кровообращения и микроциркуляции → улучшение снабжения мозга кислородом;
- Активация нейрометаболических процессов: стимуляция синтеза белка и фосфолипидов в нейронах, активация аденилатциклазы и повышение уровня ц-АМФ, повышение концентрации и оборота АТФ, активация гликолитических процессов и усиление утилизации глюкозы в мозге, активация ферментов дыхательной цепи, активация фосфофруктокиназы → ускорение поступления продуктов расщепления глюкозы в цикл ТКК → усиление синтеза ДНК, активация синтеза РНК и белка в нейронах,
- Антигипоксическое действие (предотвращение накопления лактата – грубое расстройство энергетического баланса в нейронах → ↓ДА и НА, ↓ скорости метаболизма → накопление лактата).

Ноотропные рецепторы (?), активация AMPA-рецепторов (глутаматные рецепторы, чувствительные к аминокислоте 3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоте).

Применение ноотропов

Неврология: лечение нейротравм и их последствий;
сосудистые заболевания головного мозга – атеросклероз,
гипертоническая болезнь;
коматозные состояния любой этиологии: токсические, сосудистые,
травматические;
острый период после инсульта;
нарушение корковых функций: афазия, алексия, акалькулия, аграфия,
агнозия;
лечение умственной отсталости у детей;
опухоли головного мозга;
рассеянный склероз;
экстрапирамидные и мозжечковые гиперкинезы,
нейроинфекции,
заикание,
эпилепсия,
неврозы.

Психиатрия: шизофрения, МД, олигофрения, дебильность.

Наркология: хронический алкоголизм, алкогольные психозы, делирий, алкогольная энцефалопатия, соматические расстройства при алкоголизме, психоорганические синдромы алкогольного генеза.

Ноотропные средства для здоровых: гериатрическая практика (задержка старения).