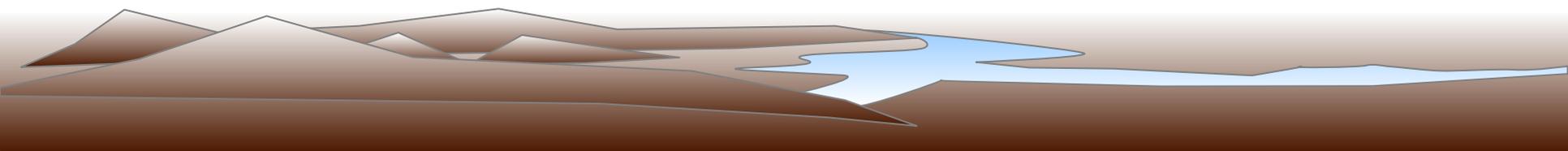


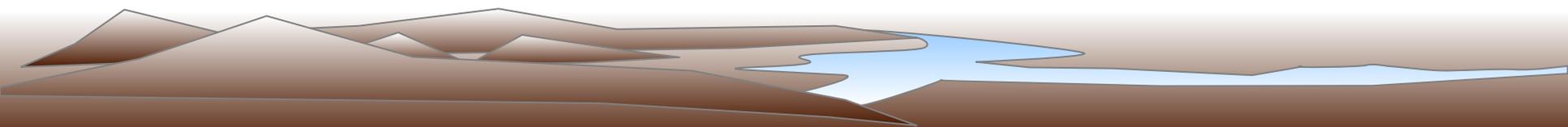
**ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА.
НЕЙРОЛЕПТИКИ. ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ.
СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА.**



Психотропные средства (*psyche–душа, tropos-направление*)

– ЛС, избирательно регулирующие психические функции: эмоции, поведение, мышление, память, психомоторную активность.

ПС принимает 30% взрослого населения развитых стран.



Классификация психотропных средств (ПС)

1. Психолептики – ЛС угнетающего типа действия:

- нейролептики, транквилизаторы, седативные средства, условно - гипнотики.

2. Психоаналептики – ЛС стимулирующего действия:

- психостимуляторы; антидепрессанты; условно - ноотропные средства (нейрометаболические стимуляторы).

3. Тимоизолептики или нормотимики - ЛС, выравнивающие настроение

- соли лития; соли вальпроевой кислоты.

4.

Психодислептики=галлюциногены=психозомиметики
=психоделические средства – нарушают, искажают течение психических процессов.

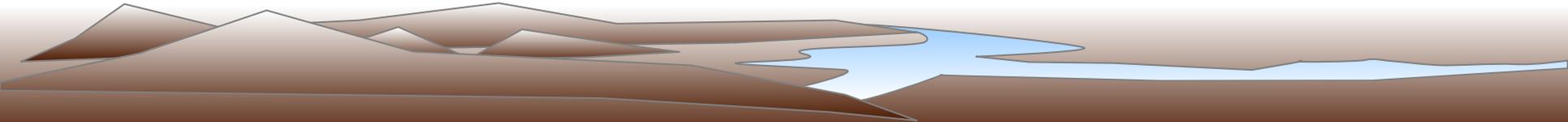
Психодислептики - вызывают неуправляемую спонтанную, психопатологическую продукцию (психоз), эйфорию и пристрастие.

NB!!! Эйфория выражена меньше, чем расстройства сознания. Применяются в экспериментальной медицине для воспроизведения психозов, с военными и криминальными целями.

- **ЛСД-25** (пробовали лечить вялые психозы, сейчас запрещен даже для лабораторных исследований);
- **каннабис – конопля индийская** (пытались применять в древнем Китае как анестетик; в 19-20 вв как успокаивающее, обезболивающее; при депрессии)
- **мескалин** (получен из кактусов); **псилоцибин** (получен из некоторых грибов); **семена ипомеи**; **мускатный орех**;
- **ЛВНД**: клеи, ацетон, бензин, перхлорэтилен, трихлорэтан, 4-х Cl-ый C,
- **ЛС** (атропин, морфин, циклодол, кетамин).

Значение ПС в современной медицине:

- повысилась эффективность лечения;**
- изменилась клиническая картина и течение психических заболеваний (атипичные формы);**
- стало возможным лечение во внебольничных условиях;**
- больные смогли вернуться к трудовой деятельности;**
- содержание пациентов в психиатрических клиниках стало приближаться к общемедицинским нормам,**



Историческая справка.

До появления ПС для лечения психических заболеваний применяли препараты красавки, опия, наркотический сон, психохирургию, электросудорожную, инсулинокоматозную терапию.

- **1-ый НЛ** - хлорпромазин (хп) – синтезирован в 1952 г. химиком Шарпантье по заданию хирурга Анри Мари Лабори;

- Жан Делей успешно применил ХП для лечения юноши с Ds шизофрении, затем совместно с Пьером Деникером - у психиатрических больных в Париже, совершив «революцию в психиатрии», которая охватила всю Европу.

- В 2000 году **Арвид Карлсон** удостоен Нобелевской премии за разработку в 1960-е годы дофаминергической концепции патогенеза шизофрении и антипсихотического действия НЛ.



Анри Мари Лабори



Арвид Карлсон

Основные положения гипотезы Д-ергической рецепторной блокады (A. Carlsson, 1963-1987)



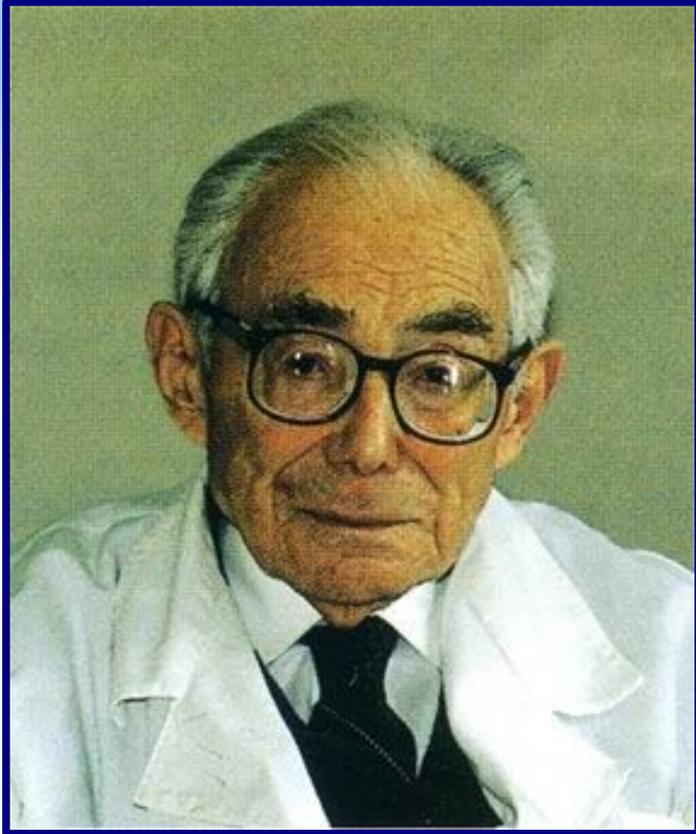
- Нейролептики - блокаторы дофаминовых рецепторов D2 типа в стриатуме, прилежащем ядре, коре ГМ.
- Блокада D-рц подавляет Д-ергическую нейротрансмиттерную передачу в ЦНС
- компенсаторно увеличивает скорость биосинтеза и метаболизма Д. в соответствующих структурах мозга.

Фармакология

- Снижение двигательной гиперактивности, подавление стереотипного поведения, условных рефлексов, развитие каталепсии.
- Подавление возбуждающих эффектов агонистов D-рц - апоморфина, амфетамина и др.
- Компенсаторное усиление импульсной активности D-нейронов группы A9, локализованных в черной субстанции.

Нейрохимия

- Блокада пост- и пресинаптических D-рецепторов.
- Активация тирозингидроксилазы, ускорение синтеза и оборота Д.
- Хроническое введение сопровождается развитием рецепторной гиперчувствительности, увеличением числа D-рецепторов.
- Взаимодействие с рецепторами других нейротрансмиттеров (норадреналина, серотонина, гистамина, ацетилхолина).



М.Д. Машковский

Историческая справка.

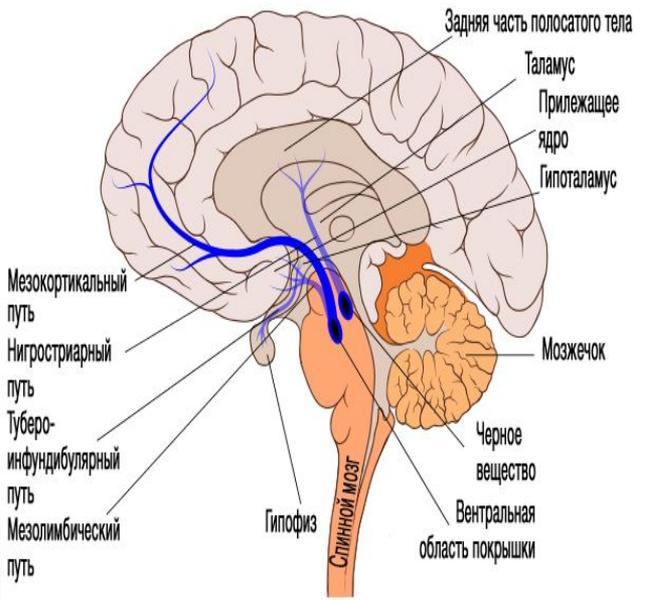
- В России аминазин синтезирован в **1955 г.** и изучен акад. **М.Д. Машковским**
- **1959 г.** – синтезирован мощный НЛ - галоперидол;
- **1966 г.** – сульпирид;
- **1968 г.** – атипичный нейролептик клозапин;
- **1980-1990 гг.** – в практику введены НЛ, не вызывающие экстрапирамидных расстройств.

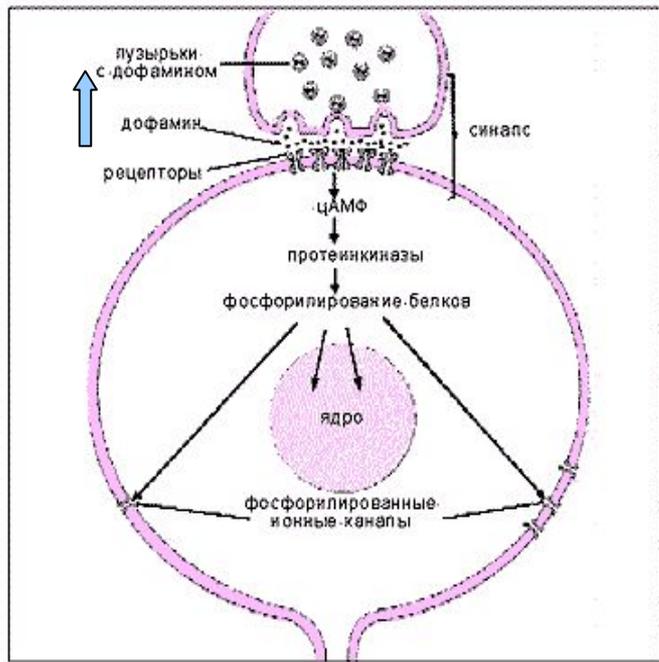
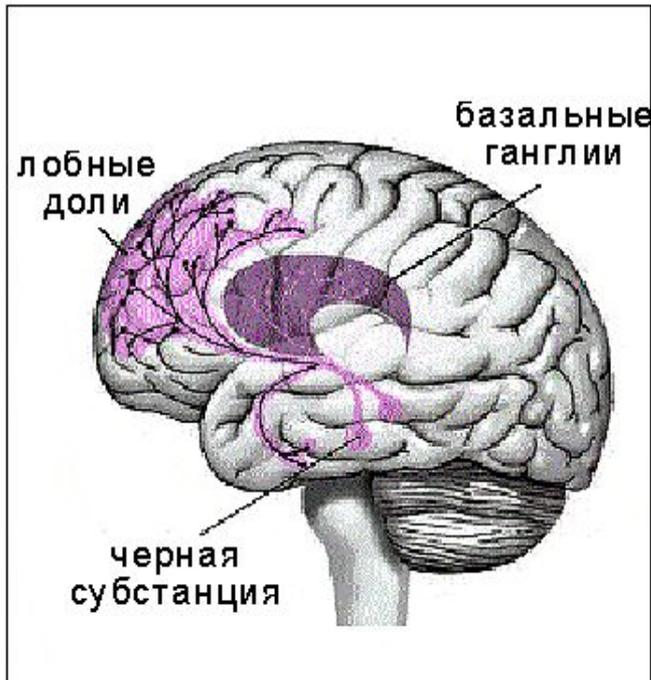


Для организации психической деятельности большое значение имеют D синапсы ГМ.

D-ергические проводящие пути ГМ:

- **Нигростриарная система** – аксоны черной субстанции среднего мозга, образующие синапсы в полосатом теле; содержит 80% дофамина, регулирует моторику и поступление информации в кору БП ГМ;
- **Мезолимбическая система** – путь от среднего мозга к лимбической системе, регулирует эмоционально-мотивационное реагирование;
- **Мезокортикальная система** – от среднего мозга к коре лобной доли, участвует в формировании адекватного поведения, индивидуальных поведенческих программ;
- **Тубероинфундибулярная система** – проекция от гипоталамуса к гипофизу, контролирует секрецию пролактина и гормона роста.
- триггерная зона рвотного центра.
возбуждение D-рц вызывает рвоту.





Психозы возникают при нарушении деятельности **нигростриарной, мезолимбической и мезокортикальной систем.** В дофаминергических синапсах

- **увеличивается выброс дофамина,**
- **снижается его нейрональный захват и окисление в НА.**

Нарушается

- **селекция информации, направляемой в кору, происходит наводнение сознания второстепенной информацией, возникают расстройства внимания, восприятия, адекватного реагирования;**
- **Накопление Д. в вентральных ядрах хвостатого ядра приводит к двигательным автоматизмам,**
- **в лимбической системе - к неадекватному реагированию.**

Большинство эффектов НЛ связаны с блокадой D 1-5 Рц в различных отделах мозга.

Классификация дофаминовых рецепторов

Д1-семейство (постсинаптические): Д1 и Д5- рецепторы дофамина

Рецептор	Структура рецептора	Локализация
Д1-рецептор	Gs - белок ассоциированные рецепторы ↓ Активация аденилатциклазы	Нигростриатум, гипоталамус, гипофиз, триггерная зона (ТЗ) рвотного центра
Д5-рецептор	↓ ↑ ц АМФ	Гиппокамп, гипоталамус

Д2 – семейство (пресинаптические): Д2, Д3, Д4 - рецепторы дофамина

(Д2 – рецепторы дофамина также имеют постсинаптическую локализацию)

Рецептор	Структура рецептора	Локализация
Д2-рецептор	Gi- белок ассоциированные рецепторы ↓ Угнетение аденилатциклазы	Кора, нигростриатум, гипоталамус, передняя доля гипофиза, ТЗ рвотного центра
Д3-рецептор	↓ ц АМФ	Лимбическая система, гипоталамус, гипофиз
Д4-рецептор	↓ ↑ активности K^+ -каналов ↓ активности Ca^{2+} -каналов	Кора, лимбическая система, неостриатум

НЕЙРОЛЕПТИКИ (НЛ) или АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ средства

НЕЙРОЛЕПТИКИ (НЛ) – ПЛ, обладающие антипсихотической активностью, эффективны при психозах, купируют продуктивную симптоматику (бред, галлюцинации), психомоторное возбуждение.

Применение НЛ ведет к снижению

- поведенческих мотиваций,**
- подавлению воли,**
- снижению памяти, скорости мыслительных процессов, замедлению речи и реакций,**
- эмоциональной уплощенности.**

Классификация НЛ

1. Производные фенотиазина:

- с алифатическим радикалом
хлорпромазин (аминазин), промазин (пропазин)
левомепромазин (тизерцин)

- с пиперазиновым радикалом
Этаперазин, трифлуоперазин (трифтазин), метеразин,
фторфеназин (флуфеназин, модитен) мажептил,
Метофеназат (френолон)

- с пиперидиновым радикалом
Тиоридазин (сонапакс), перициазин (неулептил)

2. Производные бутирофенона: Галоперидол, дроперидол

3. Производные тиоксантена: Хлорпротиксен

4. Производные индола: карбидин, резерпин

5. Производные дибензодиазепина: клозапин (лепонекс)

6. Препараты разных химических групп:

Флушпирилен (ИМАП), пимозид (Орап), семап,
Рисперидон, сульпирид (эглонил), зуклопентиксол

Фармакодинамика аминазина

(входит в перечень жизненно важных ЛС).

антипсихотический эффект – устранение продуктивной симптоматики психозов (галлюцинаций и бреда), а также психомоторного возбуждения, стереотипии.

Этот важный, клинически ценный и уникальный эффект связан с

- **блокадой D-2 Рц, α -АР в мезолимбической системе**

(для улучшения необходима блокада 70% ДР)

серотониновых Рц: 5-НТ2а, ослабляет дефицитарную симптоматику психозов, агрессивность, депрессию, улучшает познавательные функции и медленноволновой сон. Блокада **5-НТ2с** – вызывает противотревожный эффект, повышает аппетит; **5-НТ1** – усиливает АП действие, уменьшает депрессивные и ЭПР;

- **↓ концентрации D, НА, С в ЦНС** (нарушение выхода, обратного нейронального захвата и ускорение распада катехоламинов);

- **↓ энергообеспечения, обменных процессов ГМ.**

В результате ↓ поток возбуждающих импульсов к сенсорным, ассоциативным, моторным полям коры. Восстанавливается баланс между отдельными центрами промежуточного мозга, нарушенный при психозах.

NB!!! По механизму обратной связи в ответ на блокаду D-Р повышается синтез Д, что ведет к деблокированию D-Р и развитию дискинезий, гипертермии, психоза.

2. Психоседативный

- проявляется в устранении страха, тревоги, напряжения.
- Связан с влиянием на лимбическую систему, гипоталамус, РФ
- блокирует АР и ДР и препятствуют передаче импульсов с афферентных путей на ретикулярную формацию. снижает чувствительность нейронов восходящей части РФ к НА;
Эффект расценивается как благоприятный, если у больного имеются признаки возбуждения. При длительном применении – депрессия, вялость, заторможенность.

3. Снотворный, вызывает поверхностный, легко прерываемый сон. Возникает благодаря влиянию на восходящую часть РФ и уменьшением возбуждающего действия на кору ГМ.

4. Мышечно-расслабляющее действие.

- влияет на базальные ядра, нарушая супраспинальную регуляцию мышечного тонуса, на нейроны спинного мозга действия не оказывает;
- снижает двигательную инициативу;
- устраняет активирующее влияние ретикулярной формации на полисинаптические рефлексy.

Чаще является нежелательным побочным эффектом, т.к. больные испытывают мышечную слабость, что затрудняет совершение активных движений.

5. Гипотермия. А. понижает как нормальную, так и повышенную температуру тела, особенно при физическом охлаждении.

- Влияет на АР и СР рецепторы в гипоталамусе и гипофизе.
- *повышается теплоотдача за счет расширения сосудов, а также*
- *понижается теплопродукция за счет снижения основного обмена и двигательной активности,*

Применяется

- для понижения температуры тела во время операций – гибернации;
- при гипертермии как жаропонижающее, если прочие лекарственные средства неэффективны, в сочетании с физическими методами охлаждения.



6. Противорвотное действие.

А. блокирует D-2 (хеморецепторы) пусковой зоны рвотного центра на дне 4 желудочка (триггер-зона).

- **применение:** купирование рвоты, связанной с действием химических факторов, например, при лечении противоопухолевыми средствами, применении морфина и апоморфина, при лучевой болезни.

NB!!! Неэффективны при кинетозах

7. Противоикотное действие применяется при икоте (опухоль спинного мозга).

8. Потенцирует действие средств, угнетающих ЦНС.

- Применяются для премедикации наркоза
- в составе «литических коктейлей» для понижения t тела
- нейролептанальгезии (дроперидол с фентанилом).
- **NB!!!** Сочетание с алкоголем чревато развитием комы.

9. Гипотензивный эффект по ортостатическому типу

- сильный, трудноуправляемый,
 - через несколько недель привыкание;
- Механизм:**
- прямое спазмолитическое,
 - центральное и периферическое α -АБл действие;
- Искажает прессорное действие адреналина;
понижает ССС, может рефлекторно повышать ЧСС;**

ВВ!!! Для повышения АД при гипотензии, вызванной А. используют ангиотензинамид.

10. М-холиноблокирующее действие

- центральное (снижение памяти, ослабление ЭПР);
- периферическое, в результате
 - снижается секреция и тонус ГМ ЖКТ, МПС, вызывая запоры, затруднение эвакуации мочи,
 - мидриаз, повышение внутриглазного давления, снижение остроты зрения.

11. Лекарственный паркинсонизм=экстапирамидные расстройства - тремор рук, ригидность, акинезия.

Связано с блокадой D2-Рц в черной субстанции и растормаживанием стриопалидарной системы.

Осложнение большинства типичных НЛ!

НВ!!! Устраняется М-холиноблокаторами центрального действия (амизил, циклодол), но не дофаминомиметиками!

НВ!!! Исключение: клозапин, в небольшой степени экстрапирамидные расстройства вызывают неуплептил, рисперидон, сульпирид.

12. Прочие эффекты. А. обладает

- противоаритмическим,
- противовоспалительным,
- антигистаминным,
- местнораздражающим действием, переходящим в местноанестезирующее.
- **Снижает влечение** к алкоголю и наркотическим средствам, используют для лечения зависимости в период абстиненции. При наркотическом или алкогольном опьянении не применяют, опасаясь угнетения дыхания.

НВ!!! А. пристрастия не вызывает, но может быть привыкание.

Нежелательные побочные эффекты

и осложнения НЛ (у женщин в 2-3 раза чаще, чем у мужчин).

Нейровегетативные (М-ХБл, альфа-АБл):

- Гипотензия, ортостатический коллапс, тахикардия.
- Нарушение внутрижелудочковой и АВ проводимости.
- Диспептические явления (раздражающее действие на ЖКТ), гиперсаливация.
- Запор, сухость во рту, расстройства глотания.
- Повышение ВГД, мидриаз, паралич аккомодации. Задержка мочи.

Психические и неврологические:

- Аффективные состояния (дурашливость, плаксивость), синдром «беспокойных ног» - тасикинезия.
- Депрессия, вялость, сонливость, заторможенность. Психотические расстройства.
- Экстрапирамидные расстройства (лекарственный паркинсонизм)

Эндокринные:

- Ожирение,
- стертый сахарный диабет (угнетение функции поджелудочной железы),
- расстройства менструального цикла, увеличение молочных желез и гинекомастия, нарушение сексуальной функции – результат **блокады D₂ рецепторов в гипоталамусе и изменение секреции гонадотропных гормонов, увеличение секреции пролактина.**

Для уменьшения этих явлений назначают **парлодел.**

Аллергические реакции (часто).

Токсические реакции:

- Атрофия зрительного нерва, нарушение цветовосприятия - синдром «фиолетовых людей», пигментация радужки, снижение остроты зрения.
- Дерматит, фотосенсибилизация.
- Лейкопения, агранулоцитоз (опасен клозапин), тромбофлебит.
- холестаза, гепатотоксичность.

Злокачественный нейролептический синдром – возникает при введении высоких доз галоперидола, характеризуется развитием акинето-ригидного симптомокомплекса, снижением давления, тахикардией, гипергидрозом, тахипноэ, лихорадкой, цианозом, ДВС, в тяжелых случаях через 5-6 дней - кома. Летальность 70%. Хорошую эффективность показал дантролен.

Ранние и поздние дискинезии. Хореоидный синдром (терминальный гиперкинез, дрожание нижней губы - “синдром кролика”, раскачивание туловища) после длительного лечения НЛ, сохраняется до 7 лет.

Пароксизмальные дискинезии (спастическая кривошея, тризм, насильственное высовывание языка), длится 20-40 мин. Для коррекции - димедрол, диазепам, хлористый кальций, кофеин. Акатизия - неусидчивость, потребность изменить позу, синдром «беспокойных ног». для коррекции – диазепам.

Судороги

Тератогенное действие.

Классификация и сравнительная характеристика НЛ

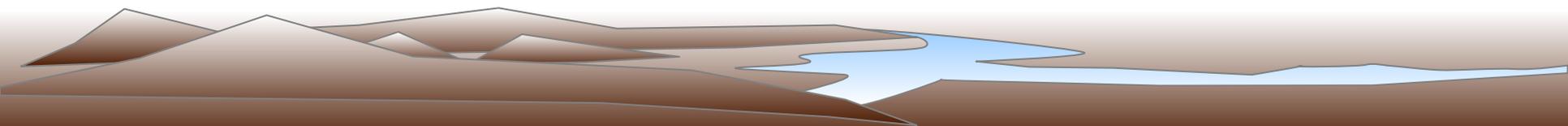
Химическая структура	Препараты	Особенность действия
<p>1. Производные фенотиазина:</p> <p>- с алифатическим радикалом</p> <p>- с пиперазиновым радикалом</p> <p>- с пиперидиновым радикалом</p>	<p>Аминазин (хлорпромазин), тизерцин (левомепромазин), пропазин (промазин)</p> <p>Этаперазин, трифтазин, метеразин, флуфеназин (модитен), мажептил, Метофеназат (френолон),</p> <p>Тиоридазин (сонапакс), перициазин (неулептил)</p>	<p>умеренное АП действие сочетается с седативным, D2, D3- Бл, α-АБ, М-ХБ, Н1-Бл, 5-НТ2, а- бл, ЭПР, Т.- болеутоляющее.</p> <p>Мощное АП (D2Бл), активирующее, противорвотное, умеренное α-АБ, М-ХБ, Н1-Бл, 5-НТ2а антидепрессивное, ЭПР; френолон реже вызывает ЭПР.</p> <p>D2, α-АБ, М-ХБ, Н1-Бл, 5-НТ2а, корректоры поведения, Умеренное АП, реже ЭПР, седативное и противотревожное действие.</p>
2. Производные бутирофенона	Галоперидол, дроперидол, бенперидол, трифлуперидол	D2-бл, α -АБ, 5-НТ2а-бл. АП действие и ЭПР сильнее, чем у А, мало влияет на ВНС. Д.–АП короткого действия, используют для нейролептанальгезии.
3. Производные тиоксанта	Тиотиксен, хлорпротиксен	D1-бл, 2, α -АБ, М-ХБ, 5-НТ2а-бл. Умеренные АП и ЭПР, антидепрессивное действие.
4. Производные индола	Карбидин, резерпин	К. - Умеренный АП, не вызывает заторможенность, редко ЭПР, снимает влечение к алкоголю, Р.-симпатолитик,
5. Производные дибензодиазепина	Клозапин (лепонекс)	D4-бл, Н1-Бл, 5-НТ2а-бл, сильный АП, седативное умеренное α -АБ и М-ХБ, Н1-БЛ действие, не вызывает ЭПР. Вызывает агранулоцитоз, гипотензию.
6. Препараты разных химических групп	Флушпирилен (ИМАП), пимозид (Орап), семап Рисперидон, сульпирид (эглонил), зуклопентиксол	С.- АП с антидепрессивным, активирующим, противорвотным, гастропротекторным действием, повышает АД, редко ЭПР.

Классификация групп антипсихотиков и их симптомы-мишени

Группы антипсихотиков (представители)	Симптомы-мишени	
	основные	дополнительные
1. Антагонисты D2 - рецепторов		
Высокопотентные (блокирующие более 65% D2-рецепторов)		
1. Олигорецепторные (галоперидол, зуклопентиксол)	Психотические	-
2. Полирецепторные (риспирidon, палиперидон, перфеназин, трифлуоперазин, флуфеназин, сертиндол, оланпазин)	Психотические	Непсихотические
Низкопотентные (блокирующие менее 65% D2-рецепторов)		
1. Полирецепторные и ингибиторы ферментов (тиоридазин, флупентиксол, хлорпротиксен, хлорпромазин, левомепромазин, промазин, клозапин)	Непсихотические	Психотические
2. Частичные агонисты/антагонисты D2-рецепторов		
Монорецепторные (сульпирид, амисульпирид)	Непсихотические, связанные с дефицитом дофамина	-
3. Частичные агонисты D2-рецепторов		
Полирецепторные, ингибиторы ф-ов (арипипразол)	Непсихотические	-

Фармакологические эффекты, связанные с блокадой ряда рецепторов, играющих роль в механизме действия психотропных средств

Рецептор	Эффекты
Дофаминовые D ₂ -рецепторы	«Псевдопаркинсонизм», экстрапирамидные побочные эффекты, облегчение психоза
Гистаминовые H ₁ -рецепторы	Сонливость, прибавка веса
α 1-адренорецепторы	Ортостатическая гипотензия, тахикардия
α 2-адренорецепторы	Облегчение депрессии
Серотониновые 5-HT _{2A} -рецепторы	Облегчение психоза, депрессии, тревоги
M-холинорецепторы	Нарушения зрения, сухость во рту, запор, задержка мочи, нарушения памяти



Основные свойства атипичных нейролептиков

- Эффективность в отношении негативной симптоматики психоза.
- Слабая выраженность/ отсутствие экстрапирамидных расстройств.
- Положительное влияние на когнитивные расстройства.
- Отсутствие гиперпролактинемии.

Фармакология

- Избирательность действия по отношению к мезолимбической и мезокортикальной Д-ергическим системам мозга
- Менее выраженное влияние на нигростриатную Д-ергическую систему.
- Отсутствие каталептогенного действия, слабое влияние на апоморфиновую стереотипию стриатного происхождения.
- Избирательная блокада Д-ергических и СТ-ергических Рц лимбических и корковых структур мозга (высокое сродство к этим рецепторам).
- Увеличение скорости синтеза и оборота Д преимущественно в лимбических и корковых структурах мозга.
- Блокада пресинаптических рецепторов дофамина и серотонина, т.е. ослабление ингибиторного контроля процесса высвобождения дофамина, облегчение дофаминергической передачи.
- Усиление Д-ергической активности в лимбических структурах и префронтальной коре, коррекция дисбаланса нейротрансмиттеров: взаимодействия дофамин/серотонин и глутамат/дофамин, коррекция глутаматергического дефицита.

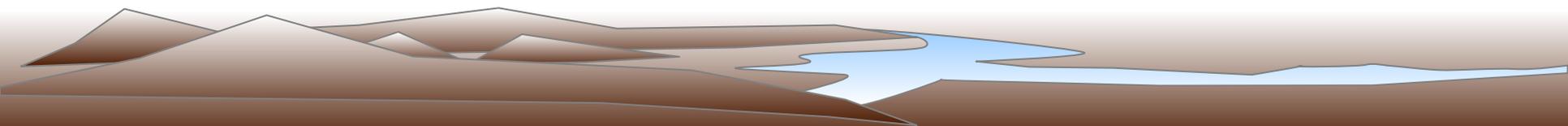
Новые представления о влиянии нейролептиков на дофаминовые рецепторы

Ведущая роль в механизме действия – длительность блокады рецепторов:

- чем короче блокада D₂-рецепторов, тем в большей степени эндогенный дофамин способен осуществлять свои физиологические функции (в т.ч. контроль когнитивных процессов);
- чем длиннее блокада D₂-рецепторов, тем отчетливее дефицит дофамина

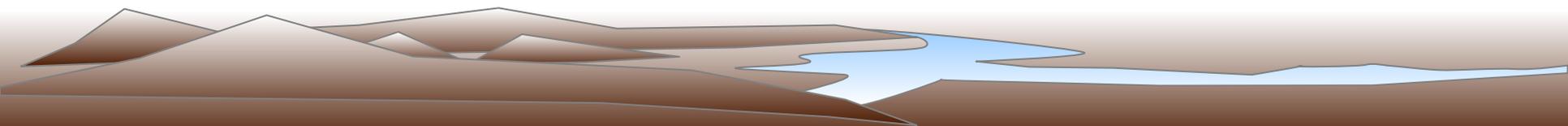
Гипотеза «fast-off-D₂» - быстрое восстановление функции D₂-рецепторов

- НЛ, характеризующиеся **быстрой диссоциацией** от D₂-рецепторов – амисульпид, клозапин и кветиапин (атипичные антипсихотики)
- НЛ, характеризующиеся **медленной диссоциацией** от D₂-рецепторов – галоперидол и хлорпромазин (типичные)



Особенности действия НЛ у детей.

- 1. Парадоксальные реакции, созревание отдельных структур головного мозга происходит неодновременно.***
- 2. Большая выраженность антипсихотического эффекта.***
- 3. Опасность нарушения психического развития детей при длительном применении.***



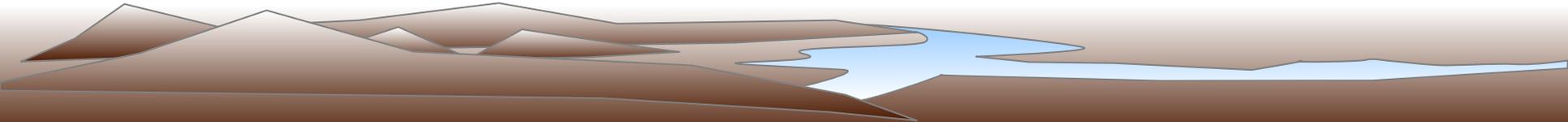
Показания к применению.

- **острые и хронические психозы (при шизофрении, органические, интоксикационные, старческие);**
- **синдромы психомоторного возбуждения (маниакального);**
- **злокачественная гипертермия и гибернация;**
- **рвота и неукротимая икота;**
- **тяжелая инсомния;**
- **премедикация;**
- **нейролептаналгезия;**
- **пилороспазм у новорожденных.**

1 и 2 пп. составляют 80-90% случаев применения НЛ.

Противопоказания:

- индивидуальная непереносимость,
- агранулоцитоз в анамнезе,
- ЗУГ,
- аденома предстательной железы,
- паркинсонизм, аллергия,
- тяжелые нарушения функции почек, печени, сердца,
- интоксикация веществами, угнетающими ЦНС,
- коматозное состояние,
- беременность, лактация.



ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ (атарактики, анксиолитики)

Tranquillare-успокаивать, делать безмятежным;

Ataraxia- невозмутимость, спокойствие;

Anxius-тревожный, полный боязни, охваченный страхом.

Транквилизаторы - это ПЛ, устраняющие чувство страха, тревоги, эмоционального напряжения,

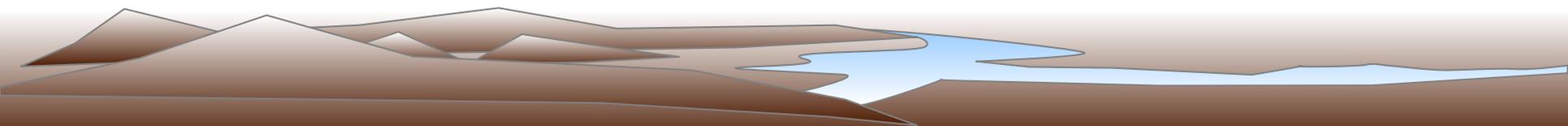
- повышают устойчивость к стрессу,**
- улучшают адаптацию в конфликтных и экстремальных ситуациях,**
- придают больным с неврозом выдержку, самообладание, упорядочивают поведение.**

90% людей в развитых странах эпизодически принимают Т., 20% – постоянно.

За последние 10 лет количество пациентов с невротическими расстройствами в возрасте от 16 до 20 лет повысилось с 1 до 13 %, среди женщин с 59% до 81%.

Историческая справка.

- **Термином «транквилизатор» американский психиатр Бенджамин Раш назвал в 1810 году сконструированное им деревянное смирительное кресло.**
- **Спустя 150 лет этот термин стали использовать для обозначения нового класса ЛС.**
- **Первый транквилизатор - хлордиазепоксид - создан группой исследователей фирмы Roche Laboratories под руководством I. Sternbach в конце 1950-х годов.**
- **В настоящее время в медицинской практике используется около 100 препаратов.**
- **Бензодиазепиновые рецепторы открыты Мюллером в 1978 году.**



Клинически выделяют следующие формы невротических состояний:

- неврастеническую,
- обсессивно-фобическую (обсессия - произвольное, непреодолимое возникновение неприятных мыслей, представлений, воспоминаний, сомнений, страхов, влечений при сохранении критического отношения к ним; фобия - навязчивая, непреодолимая боязнь предметов, действий, ситуаций);
- истерическую,
- ипохондрическую (мнительность с навязчивой идеей болезни и неприятными ощущениями в различных областях тела, опасения за свое здоровье с обостренным самонаблюдением).

При патологически тревожных состояниях уменьшается активность ГАМК-ергической тормозной системы префронтальной коры, снижена плотность БД-рецепторов, предпочтение отдается информации с потенциальной угрозой.

В организме людей, никогда не принимавших ТР, исходно содержатся бензодиазепиновые производные — бензофеноны и есть нейрохимические структуры — бензодиазепиновые рецепторы, специфически реагирующие на них.

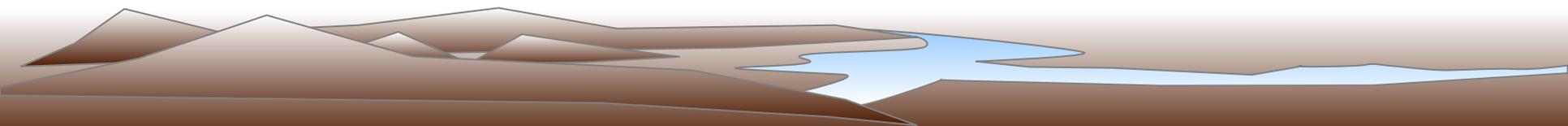
Группа	препараты
<p>Производные бензодиазепина - агонисты бензодиазепиновых (БД) рецепторов</p> <p>мембранные модуляторы ГАМК- А и БД-рецепторов</p>	<p>А. длительного действия 24-48 час <u>Хлордиазепоксид (хлосепид, элениум)</u> <u>диазепам (седуксен, реланиум, сибазон, валиум)</u> <u>феназепам</u></p> <p>Б. Средней продолжительности 6-12час. оксазепам (тазепам), лоразепам <u>медазепам (мезапам, рудотель)</u> <u>дикалий клоразепат (транксен)</u></p> <p>В. Короткого действия до 6 часов Мидазолам</p> <p>Морфолиноэтилтиоэтоксипбензимидазол (афобазол)</p>
<p>Производные пропандиола</p>	<p>мепротан (мепробамат)</p>
<p>Производные дифенилметана</p>	<p>бенактизин (амизил)</p>
<p>Производные ГАМК</p>	<p>фенибут</p>
<p>Производные оксазина</p>	<p><u>триметозин (триоксазин)</u></p>
<p>Разного химического строения</p>	<p><u>мебикар, грандаксин (тофизопам)</u> окселидин, буспирон</p>

Основные эффекты	применение
<p>1. Анксиолитическое действие - противотревожное, антифобическое - снижение страха, транквилизирующее.</p> <p>Седативное или успокаивающее действие: устраняют эмоциональное напряжение. Снижают внимание, вызывают заторможенность, способствуют развитию депрессии.</p>	<p><i>неврозы, неврозоподобное состояние, ситуационно тревожное состояние</i></p>
<p>2. Снотворное действие – способствуют наступлению сна, реже пробуждения, не нарушая фазовой структуры. Сонливость, вялость</p>	<p><i>инсомния невротического типа</i></p>
<p>3. Мышечно-расслабляющее действие - прямо влияют на мотонейроны СМ и супраспинальную регуляцию мышечного тонуса. Являются центральными миорелаксантами. Вызывают миастению, затруднение ходьбы, падения. Через 5-7 дней привыкание, для профилактики – начинать лечение с низких доз.</p>	<p><i>заболевания, сопровождающиеся повышением мышечного тонуса</i></p>
<p>4. Противосудорожное действие - усиливают торможение в гиппокампе, мозжечке и спинном мозге).</p>	<p><i>симптоматические судороги, эп. статус (в/в диазепам)</i></p>
<p>5. Вегетостабилизирующее действие</p>	<p><i>Предупреждают обострение заболеваний, провоцируемых стрессом: аритмии, АГ, ЯБЖ и ДПК, ИБС, климакс.</i></p>
<p>6. Потенцируют действие средств, угнетающих ЦНС</p>	<p><i>премедикация, атаралгезия</i></p>
<p>7. Снижение памяти, снижение выделения вазопрессина, окситоцина и АКТГ.</p>	<p><i>ослабление негативных воспоминаний</i></p>
<p>8. При повторном применении привыкание (через 1-2 мес.), для предупреждения назначать с перерывами, психическая и физическая зависимость, развивается после 4 недель лечения.</p>	

На фоне терапии “дневными транквилизаторами”,
у больных неврозом - активирующее действие:

- улучшается настроение,
- память,
- внимание,
- критическая оценка ситуаций,
- усиливаются мотивации,
- появляется бодрость, инициатива,
- способность сосредотачиваться на умственном труде,
- уменьшается мнительность, легче принимаются решения

NB!!!Активирующее действие не имеет ничего общего с действием ПС.

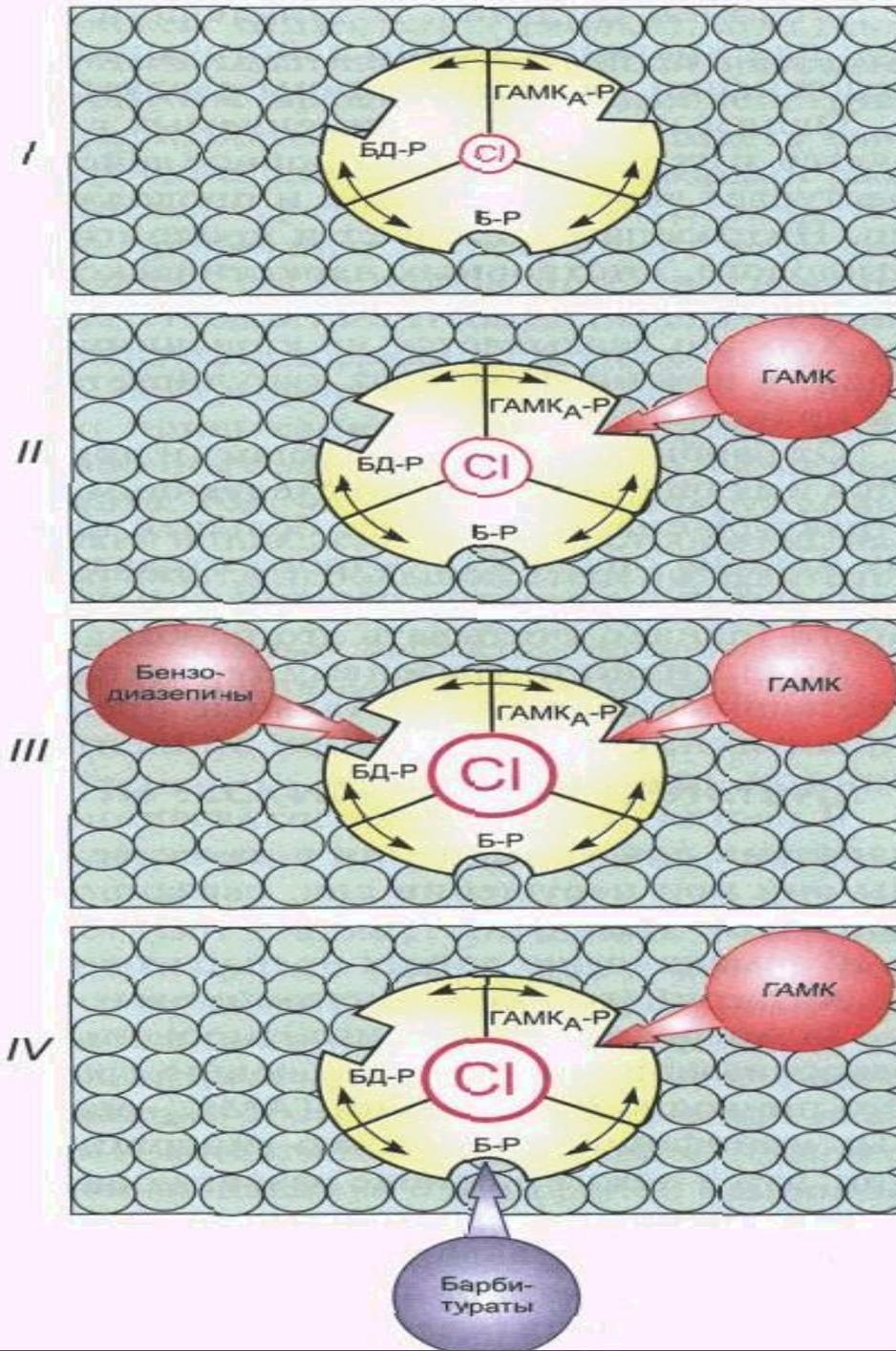


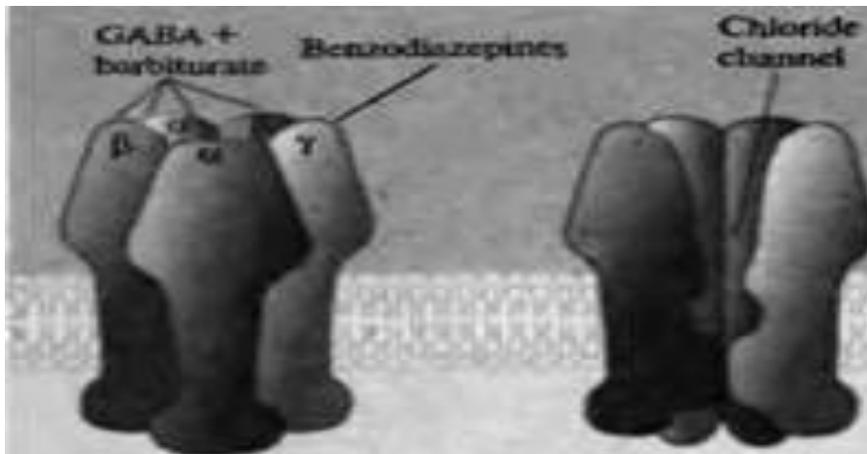
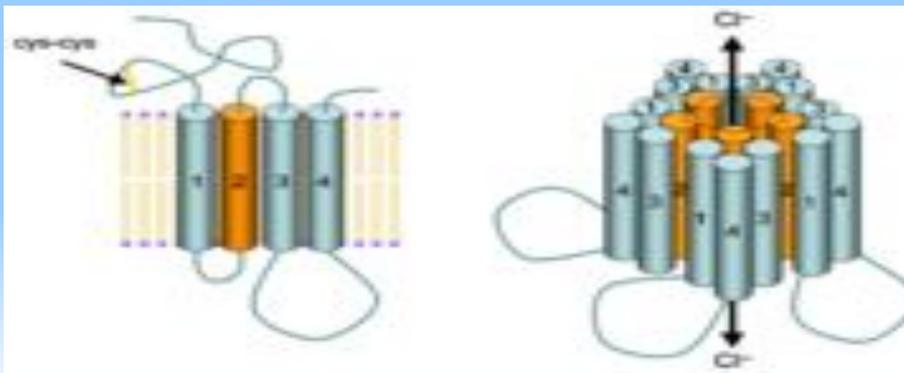
Механизм действия

БД взаимодействуют с БД-РЦ, частью ББ-БД-ГАМК-ергического РК, связанного с ионофором хлора. Это пентамер, состоящий из 14 субъединиц (6- α , 3- β , 3- γ , 2- δ).

Участок связывания БД лигандов локализован во внеклеточном домене α 1-субъединицы, сигнал на активный центр ГАМК-а рецептора передается с помощью γ 2-субъединицы.

В результате аллостерического взаимодействия с РЦ повышается аффинитет ГАМК к ГАМК-А рецепторам и развивается ГАМК-миметический тормозной эффект. Ионифоры чаще открываются и ионы хлора поступают в клетку, вызывая гиперполяризацию мембраны нейрона. В результате чувствительность нейронов в коре БП, гиппокампе, полосатом теле, таламусе, гипоталамусе, РФ, мозжечке и СМ снижается.





Бупирон не взаимодействует Б-БД-ГАМК-РК, агонист 5-НТ1а-Р СТ, в результате снижается активность нейронов ядра шва и лимбической системы и наступает противотревожное действие. Является агонистом-антагонистом D2 рецепторов, увеличивает оборот Д. Не вызывает седативного эффекта и зависимости.

Нежелательные побочные эффекты и осложнения.

У больных пожилого возраста побочные эффекты транквилизаторов проявляются чаще и при меньших дозах.

- Сонливость, снижение внимания, памяти, головокружения, головная боль; атаксия, дизартрия, их объединяют термином «поведенческая токсичность»
- амнезия (триазолам часто при одновременном приёме ТР и алкоголя).
- Мышечная слабость;
- Депрессия и повышение риска суицидального поведения;
- Тератогенное действие (расщелина губы и неба, угнетение дыхания и гипотония у плода);
- Снижение полового влечения, потенции и нарушение менструального цикла;
- вегетативная дисфункция — диспепсия, дизурия, повышение ВГД, гипотония;
- аллергия;
- **ЗАВИСИМОСТЬ**, больной теряет способность адекватно реагировать и преодолевать конфликтные ситуации, что вызывает страх, чувство неполноценности и желание продолжать прием Т., затем необходимый для снятия абстиненции (беспокойство, агитация, вегетативные нарушения, головная боль, тошнота, тремор, судороги, делирий). Абстиненция возникает через 1-10 дней после резкого прекращения приема препарата и продолжается несколько недель.
- **Парадоксальные реакции: возбуждение, раздражительность, гневливость, агрессивность;**

Острое и хроническое отравления

Симптомы отравления связаны с угнетением ЦНС.

При легких формах интоксикации ББ возникает сонливость и снижение рефлексов, БД - оглушение.

При тяжелом отравлении наступает

- глубокий сон, переходящий в кому, сознание отсутствует,
- исчезают рефлексы (сужожильные, роговичный, зрачковый),
- снижается чувствительность, мышечный тонус,
- снижается объем дыхания (угнетение ДЦ) и АД (ББ - угнетение СДЦ, ганглиоблокирующее, миотропное сосудорасширяющее действие, снижение МОС).
- нарушается функция почек, развивается гипоксия, дыхательный и метаболический ацидоз.
- снижается температура тела, иммунитет, легко возникает бронхопневмония, инфицирование мочевого пузыря при его катетеризации, трофические поражения кожи.

После ликвидации симптомов острого отравления БД – длительные нарушения ЦНС (когнитивных функций) и ВНС, печени, почек, иммунной системы.

Симптомы хронического отравления: апатия, сонливость, слабость, нарушение равновесия, головокружение, нечленораздельная речь, галлюцинации, судороги, психомоторное возбуждение.

МЕРЫ ПОМОЩИ.

1. Удаление невсосавшегося яда (промывание желудка, адсорбенты (1 г акт. угля адсорбирует 300-350 мг ББ , солевые слабительные).

2. Уменьшение концентрации яда в организме (ББ - форсированный диурез с использованием растворов электролитов и петлевых или осмотических диуретиков, гемодиализ- повышает элиминацию в 45-50 раз, перитонеальный диализ, гемосорбция).

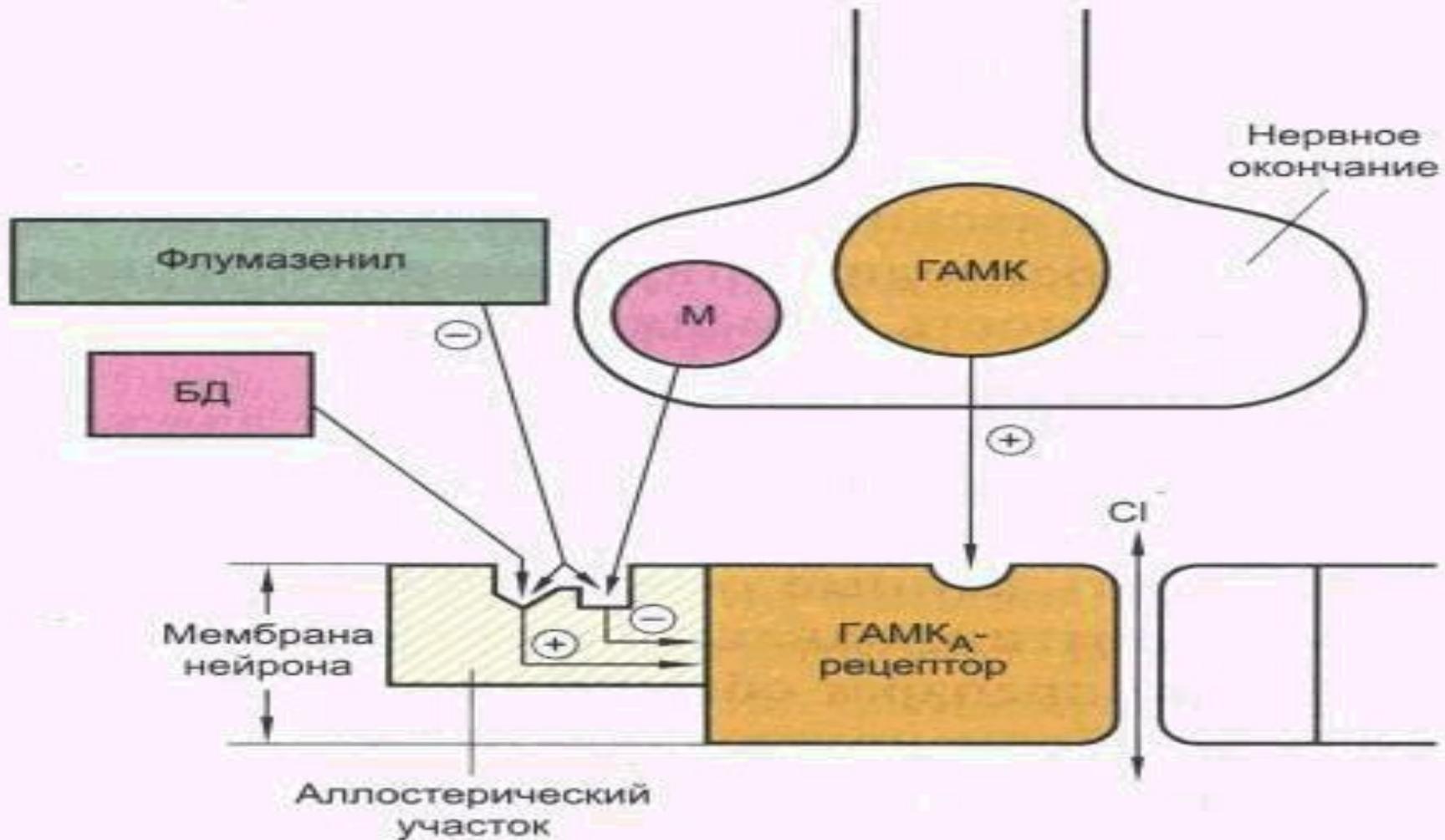
3. Мероприятия, направленные на поддержание жизненно важных функций: дыхания - проведение ИВЛ и кислородотерапии, поддержание АД и работы сердца (адреномиметики, ангиотензин, сердечные гликозиды).

4. Восстановление кислотно-щелочного баланса – введение щелочных растворов (ускоряют элиминацию ББ-слабых кислот в 8-10 раз), переливание крови и кровезаменителей).

5. Введение фармакологических антагонистов.

Фармакологическим антагонистом анксиолитиков, является **флумазенил** (1,5 мг титрованными порциями после стабилизации состояния). Флумазенил закрывает БД часть ГАМК-ергического комплекса.

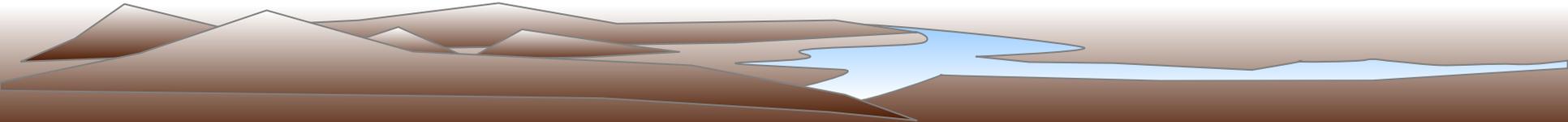
6. Для уменьшения нарушений когнитивных функций – пирацетам.



Специфическим антагонистом бензодиазепинов является флумазенил - блокирует бензодиазепиновые рецепторы и уменьшает выраженность большинства центральных эффектов транквилизаторов. Применяют при отравлении и для устранения остаточных эффектов бензодиазепинов. Бензодиазепины уменьшают действие антидепрессантов ингибиторов MAO, стрихнина, коразола.

Противопоказания к применению ТР:

- ***в амбулаторной практике лицам, занимающимся операторской и интеллектуальной деятельностью,***
- ***при миастении,***
- ***нарушении дыхания во сне,***
- ***беременности, грудном вскармливании,***
- ***тяжелых заболеваниях печени и почек,***
- ***глаукоме.***



Сравнительная характеристика транквилизаторов.

Диазепам - стимулирующее и седативное действие, мощное противосудорожное действие, умеренное миастеническое.

Хлордиазепоксид - уступает по силе диазепаму, сильный антифобик.

Феназепам, Лоразепам - мощные ТР с седативным, снотворным, п/судорожным действием.

Оксазепам – ТР мягкого действия, слабое седативное, мышечно-расслабляющее действие.

Мидазолам - выраженное седативное, снотворное, слабое антиневротическое, значительное седативное, мышечнорасслабляющее действие.

Амизил - М-ХБ, противокашлевое, спазмолитическое, противогистаминное, местноанестезирующее, антисеротониновое действиями, применяют при паркинсонизме

Фенибут - ТР, седативное, мышечнорасслабляющее, ноотропное, противогиперкинетическое. Эффективен при укачивании, заикании, тиках, паркинсонизме. Быстро наступает привыкание.

Оксилидин – умеренное ТР, седативное, легкое снотворное, Гбл, Абл, понижение АД, улучшает мозговой кровоток, не снижает тонус мышц, малотоксичен, в высоких дозах чувство опьянения.

Триоксазин - «дневной транквилизатор» активирующее действие, без сонливости заторможенности.

Мебикар- «дневной транквилизатор», антиневротическое действие, нет снотворного действия, мышечного расслабления, понижает влечение к табаку, понижает АД, вызывает аналгезию.

Грандаксин (тофизопам) - «дневной транквилизатор», хорошее а/невротическое, а/депрессивное, психоэнергизирующее, не вызывает сонливости, вялости, мышечной слабости и противосудорожного действия.

Буспирон – недиазепиновый препарат, агонист серотониновых и дофаминовых рецепторов, снижает активность нейронов ядра шва, нет седативного, мышечно-расслабляющего, противосудорожного действия. Эффект развивается в течение 1-2 недель В высоких дозах экстрапирамидные расстройства.

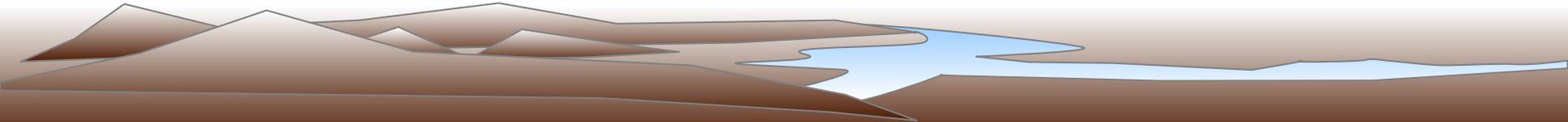
Отличия транквилизаторов и нейролептиков.

У транквилизаторов отсутствует

- антипсихотический эффект,
- не вызывают ЭПР,
- не влияют на α -АР, М-ХР (исключение: амизил).

Транквилизаторы вызывают

- пристрастие,
- оказывают противосудорожное действие,
- влияют на мотонейроны спинного мозга.



СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА - это средства, оказывающие успокаивающее действие (sedativa-успокаивать), уменьшают психоэмоциональное напряжение, повышенную чувствительность к внешним раздражителям и связанные с этим проявления вегетативной дисфункции, нарушения сна.

Классификация.

1. Бромиды: бромид калия, бромид натрия, бромкамфора;

2. Магния сульфат;

3. Растительные препараты;

- корневищ с корнями валерианы (+спазмолитическое действие),
- шишек хмеля обыкновенного (+снотворное, противовоспалительное, спазмолитическое, анальгезирующее действие при цистите),
- травы пустырника (антиаритмическое, инотропное, гипотензивное действие),
- листьев мяты перечной (+спазмолитическое, гепатопротекторное, анестезирующее, ветрогонное, желчегонное, противорвотное, антисептическое действие),
- душицы обыкновенной (стимулирует мышцы ЖКТ и матки),
- пассифлоры, пиона (противосудорожное действие),

Имеют поливалентное действие, эффективная лекарственная форма -настой,чай.

4. Комбинированные препараты: Пассит, персен, Корвалол (бромизовалерионат, фенобарбитал, масло мяты и хмеля)=валокордин, валоседан, капли Зеленина, микстура Бехтерева (кодеин, натрия бромид, горичцвет весенний), беллатаминал

5. Из других фармакологических групп: барбитураты, бромизовал, валидол.

Механизм седативного действия

бромиды усиливают процессы

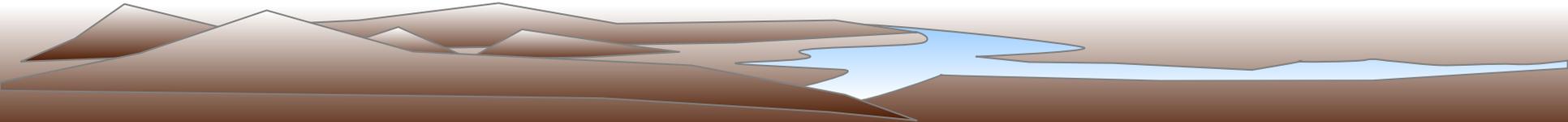
- торможения в коре головного мозга,
- концентрации и ограничивает разлитое торможение,
- дифференцировки.

Действие бромидов зависит от типа высшей нервной деятельности и состояния ЦНС.

Для больных со слабым типом ВНД для достижения одного и того же эффекта требуется меньшая доза, чем для больного с сильным типом ВНД. Отчетливо проявляется действие бромидов на фоне неврозов.

Бромиды, препараты валерианы, пиона, пассифлоры, пустырника, магния сульфат обладают **противоэпилептическим действием**, по силе уступают другим противосудорожным и противоэпилептическим средствам.

Способствуют наступлению сна, **снотворным** действием обладают хмель, валокордин, в состав которого входит фенобарбитал.



Фармакокинетика бромидов.

- хорошо всасываются в ЖКТ,
- эффект наступает постепенно,
- выделяется почками, кишечником, потовыми, молочными железами,
- $T_{1/2}$ – 12 дней, кумулирует материально, следы брома определяются в течение месяца. В результате может наступить хроническое отравление – **бромизм.**

Симптомы бромизма:

- вялость, заторможенность, апатия,
- снижение памяти,
- угревая сыпь,
- зуд, кашель, насморк, конъюнктивит, поносы.

Для уменьшения явлений бромизма необходимо:

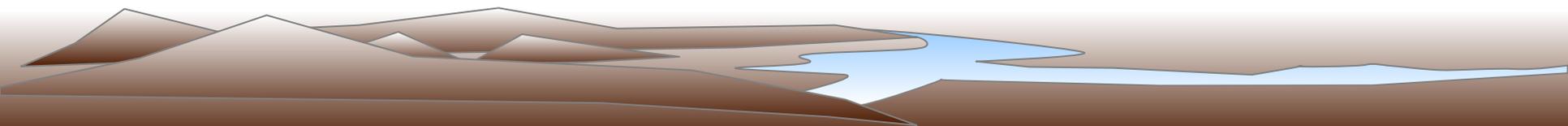
- прекратить прием бромидов,
- ускорить их выведение с мочой (натрия хлорид 10-20 г, салуретики, обильное питье 3-5 л в сутки),
- ежедневно принимать душ.

Показания к применению:

- астеноневротические состояния,
- нарушения сна,
- психосоматические заболевания,
- эпилепсия (бромиды).

Побочные эффекты:

- сонливость,
- мышечная слабость,
- снижение внимания и памяти,
- инфильтраты при введении магния сульфата.



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

