

# Средства, стимулирующие ЦНС

Антидепрессанты  
Психостимуляторы

Лекция №4.

Доц. Кафедры ФТМ, к.м.н.

Тыхеева Н.А.

# Антидепрессанты -

- психотропные лекарственные средства, применяемые прежде всего для лечения депрессии.

У больного они:

- улучшают настроение,
- уменьшают или снимают тоску, вялость, апатию, тревогу и эмоциональное напряжение,
- повышают психическую активность,
- нормализуют фазовую структуру и продолжительность сна, аппетит.



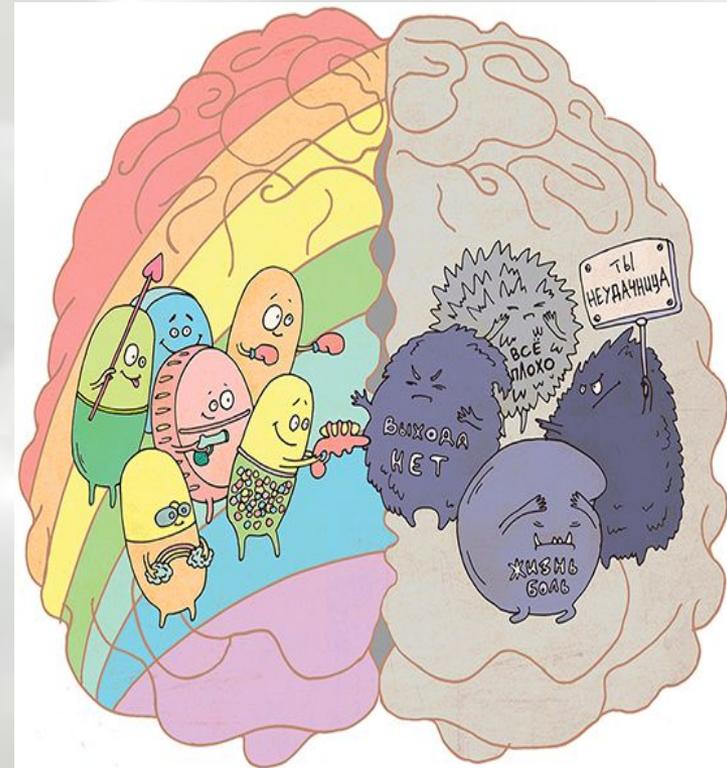
Эту группу препаратов еще нередко называют

**ТИМОЛЕПТИКАМИ.**

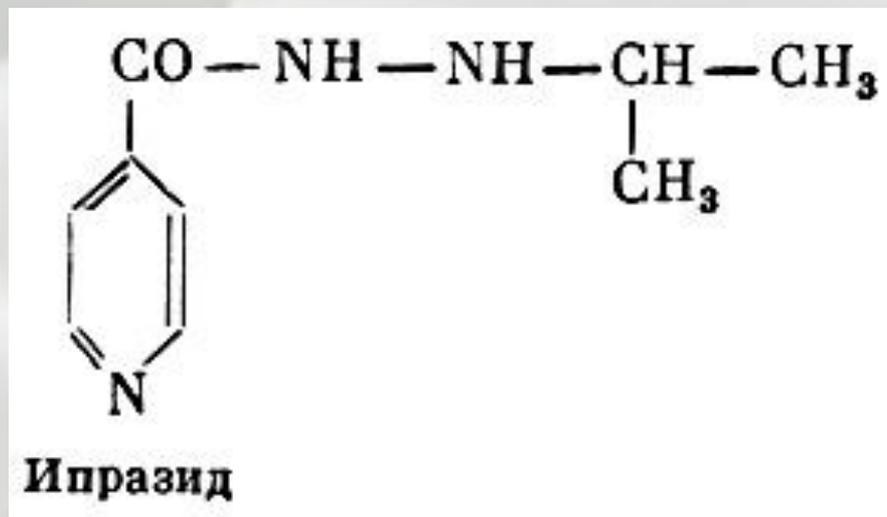
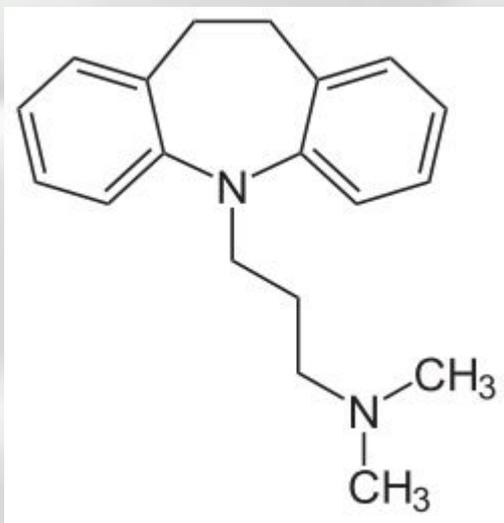
Понятие «тимолепсии» ввел Selbach [1964] по аналогии с термином «нейролепсин».

Автор понимал под этим способность препаратов:

а) оказывать антидепрессивное действие, б) при относительной передозировке провоцировать развитие делириозных, тревожно-галлюцинаторных переживаний, обострение психотических нарушений, а при маниакально-депрессивном психозе — переход депрессивной фазы в маниакальную.



- Первые антидепрессанты — препарат трициклической структуры имипрамин (мелипрамин, имизин) и ингибитор МАО ипразид — были введены в практику в 1957 г.



# Клеточные механизмы депрессии

- На клеточном уровне психическая депрессия зависит от изолированного или комплексного нарушения в деятельности основных моноаминергических систем мозга
  - норадренергической
  - серотонинергической
  - дофаминергической
- и формирования межмедиаторного дисбаланса.

# **Системные механизмы:**

– на системном уровне психическая депрессия определяется:

- **нейрофизиологическими**
- **хронобиологическими**
- **гормональными нарушениями**

# Нейрофизиологические нарушения

- Обусловлены дезорганизацией моноаминергического контроля за деятельностью коры полушарий, лимбических структур, базальных ганглиев (стриатума) с эмоциональными и двигательными расстройствами.

# Хронобиологические нарушения

- Зависят от ослабления моноаминаргического контроля за функцией супрахиазматических ядер гипоталамуса и эпифиза с формированием дизритмии в виде рассогласования биоритмов



# Гормональные нарушения

- Связаны с ухудшением гипоталамической регуляции функции:
  - надпочечников,
  - половых желез,
  - щитовидной желёз,
- развитие эндокринных расстройств



# Клеточное действие антидепрессантов

- накопление моноаминов в синаптической щели из-за **подавления их ферментативной инактивации (ингибирование MAO) или ограничения обратного захвата медиатора пресинапсом**
- в форме ослабления чрезмерно усиленного синаптического проведения путём понижения функции постсинаптических рецепторов при их исходной гиперактивности



# Системный механизм

- Улучшение настроения (тимолептический эффект) за счёт:
  - устранения дезинтеграции в деятельности мозговых структур;
  - ликвидации хронобиологического дефекта с ресинхронизацией биоритмов;
  - восстановления гормонального статуса с ограничением гиперкортицизма и других эндокринных нарушений.

# Классификация АД по механизму действия:

## 1. Ингибиторы МАО:

- Необратимого и неизбирательного действия:
  - Ниаламид, трансамин.
- Обратимого и избирательного действия:
  - Пиразидол
  - Моклобемид
  - Инказан
  - Бефол и др.

# Классификация АД по механизму действия:

## 2. Ингибиторы нейронального захвата

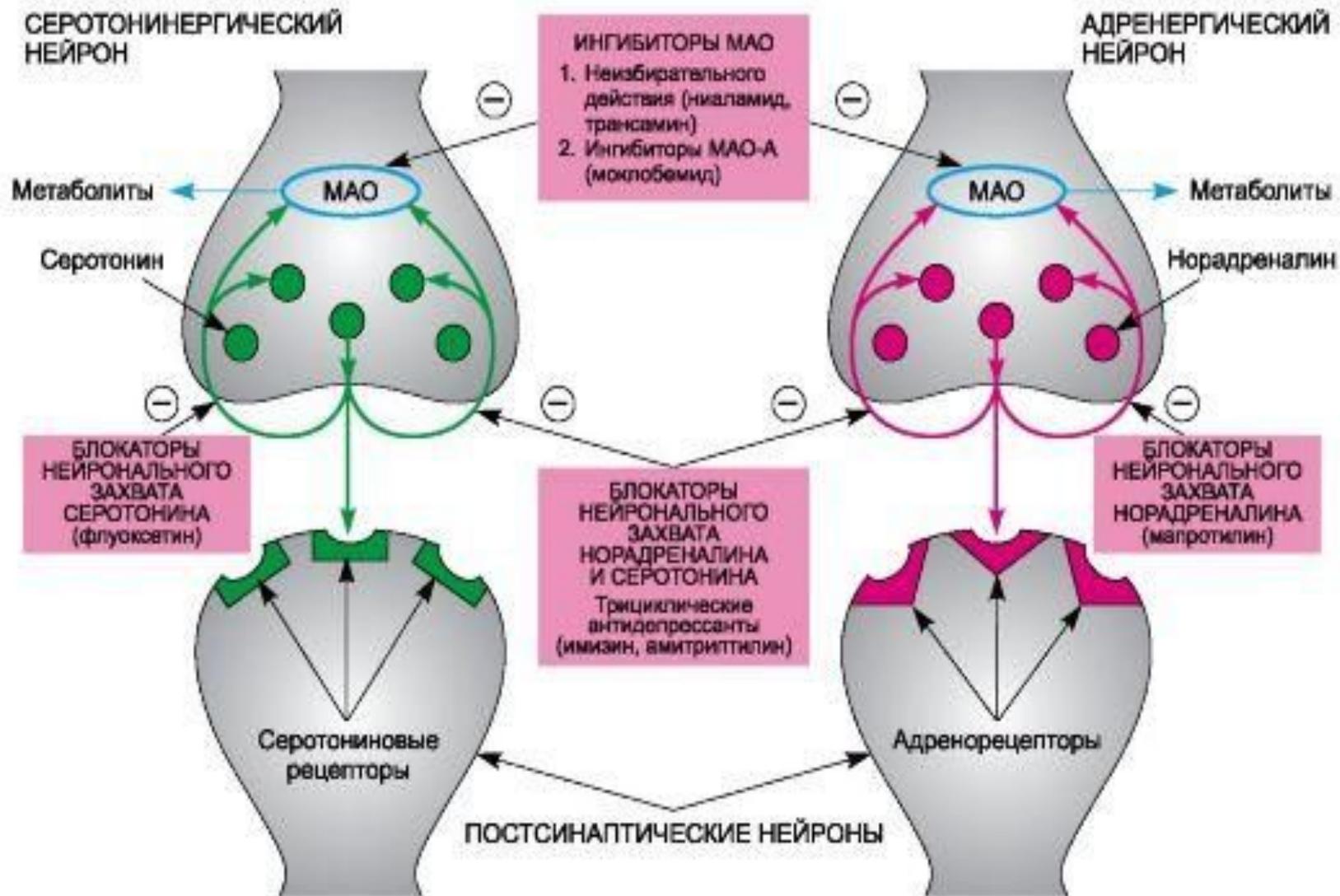
– Неизбирательные ингибиторы:

- Имипрамин,
- амитриптилин,
- Кломипрамин
- Фторацизин и др.

– Избирательные ингибиторы обратного захвата отдельных моноаминов

- Норадреналина – дезипрамин, мапротилин.
- Серотонина – флуоксетин, флувоксамин
- Дофамина – бупропион

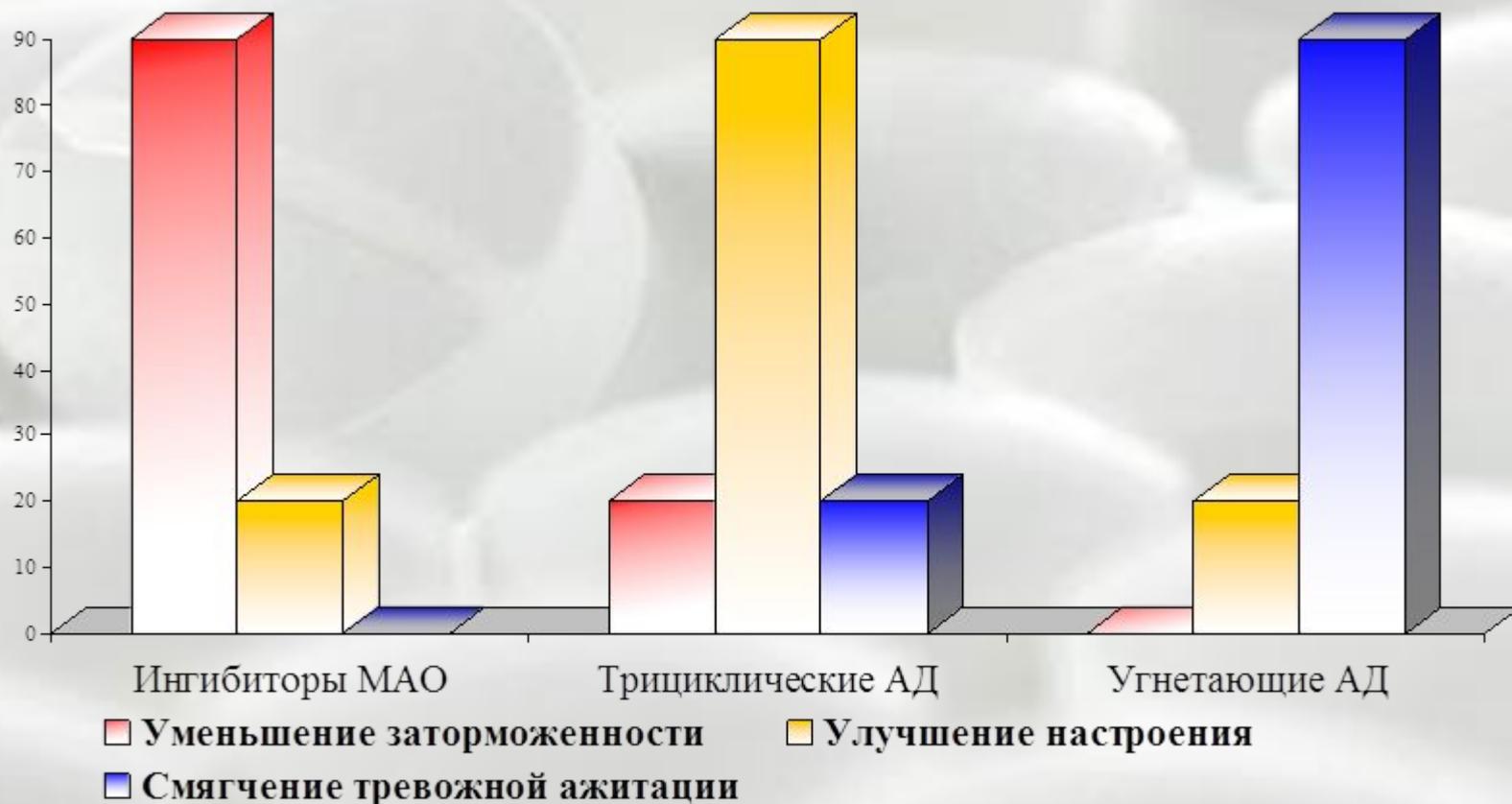
# Механизмы действия АД



# Клиническая классификация антидепрессантов (по Кильхольцу)

- Возбуждающего действия - ингибиторы МАО
  - моклобемид, ниаламид
- Угнетающего действия (нейролептики с тимолептическим действием, анксиолитики бензодиазепинового ряда)
  - левомепромазин, хлордиазепоксид и др.
- Стимулирующе-угнетающего действия - трициклические АД
  - мапротилин, кломипрамин и др.

# Спектр психотропной активности антидепрессантов по Кильхольцу

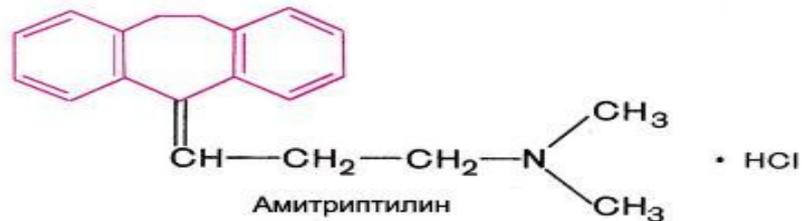
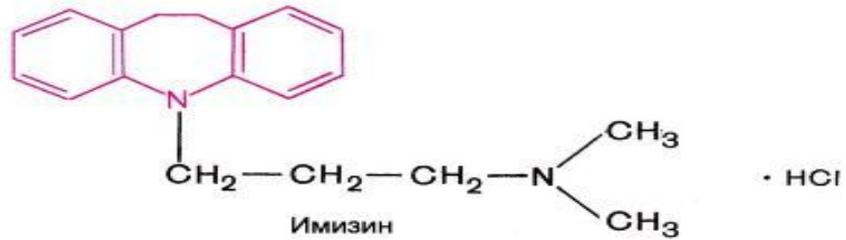


# Химическая классификация АД

1. Трициклические: amitriptyline (триптизол), imipramine (имипрамин), clomipramine (анафранил)
2. Атипичные трициклические производные: tianeptine (коаксил)
3. Тетрациклические: maprotiline (людиамил), mianserin (леривон), mirtazapine (ремерон), amoxapine
4. Бициклические: sertraline (золофт), paroxetine (паксил), citalopram (ципрамин)
5. Моноциклические: fluoxetine (прозак), vefaxin (эффексор)
6. Бензамиды: moclobemide (аурорикс)
7. Производные карбогидразина: isocarboxazid (марплан)
8. Производные циклопропиламина: tranylcypromine (ципромин)
9. Производные аденозилметионина: S-adenosylmethionine (гептрал)
10. Производные гидразина: fenelzin (нардил), nialamide (нуредаль)

# Химические структуры некоторых антидепрессантов

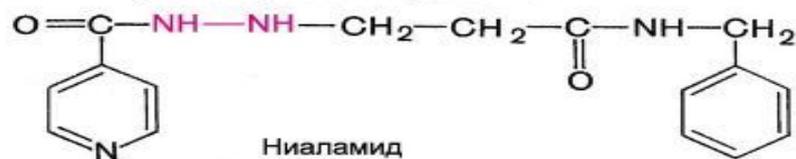
## Трициклические соединения



## Разного химического строения



## Производное гидразина



# Основные свойства АД

## 1. Тимолептическое

- антидепрессанты специфически нормализуют, выравнивают, повышают патологически измененное, депрессивное настроение;
- повышают заторможенную двигательную активность депрессивных больных;
- улучшают, ускоряют процесс мышления при депрессии;
- улучшают концентрацию внимания;

2. **Седативно-транквилизирующее** - снимают повышенную возбудимость. Успокаивающее действие.

3. **Стимулирующее** при наличии у них значительно выраженных стимулирующих свойств они способны вызывать обострение психотических расстройств, индуцировать делириозные состояния, переводить депрессию в маниакальную фазу, усиливать имеющееся у депрессивных больных стремление к самоубийству, иногда вызывать судорожные припадки, эпилептические изменения электроэнцефалограммы;

4. **Вегетотропное** - в случае наличия у них холинолитических и адреномиметических свойств они вызывают побочные вегетативные нарушения.

# Вегетотропное действие

- в спектр действия известных антидепрессантов входят центральные и периферические холинолитические, адреномиметические, серотонергические эффекты.
- Это приводит к развитию ряда дополнительных как положительных, так и отрицательных побочных явлений. В частности, наиболее характерным следствием указанных свойств препаратов являются вегетативные нарушения — изменения артериального давления, частоты сердцебиений, сухость слизистых, задержка мочи и стула и др.

# Показания к применению:

1. Депрессивные и субдепрессивные расстройства
2. Тревожные состояния
3. Панические состояния
4. Обсессивно-фобические расстройства
5. При токсикомании, наркомании, алкоголизме.
7. Хронический болевой синдром (с фенотиазинами)
8. Энурез

Известны случаи эффективного использования антидепрессантов в качестве компонента вспомогательной терапии при лечении булимии, табакокурения, ранней эякуляции. Также антидепрессанты с успехом применяют при коррекции структуры сна.

# Побочные эффекты

Поскольку различные антидепрессанты имеют разную химическую структуру, а также механизм действия, побочные эффекты тех или иных групп, как правило, различаются.

Существуют и общие для различных групп побочные эффекты — при применении терапевтических доз, а также при передозировках:

- бессонница,
- возбуждение,
- развитие маниакального синдрома, в некоторых случаях галлюцинации.

Для коррекции этих состояний обычно применяют нормотимики, нейролептики, бензодиазепины и некоторые другие средства.

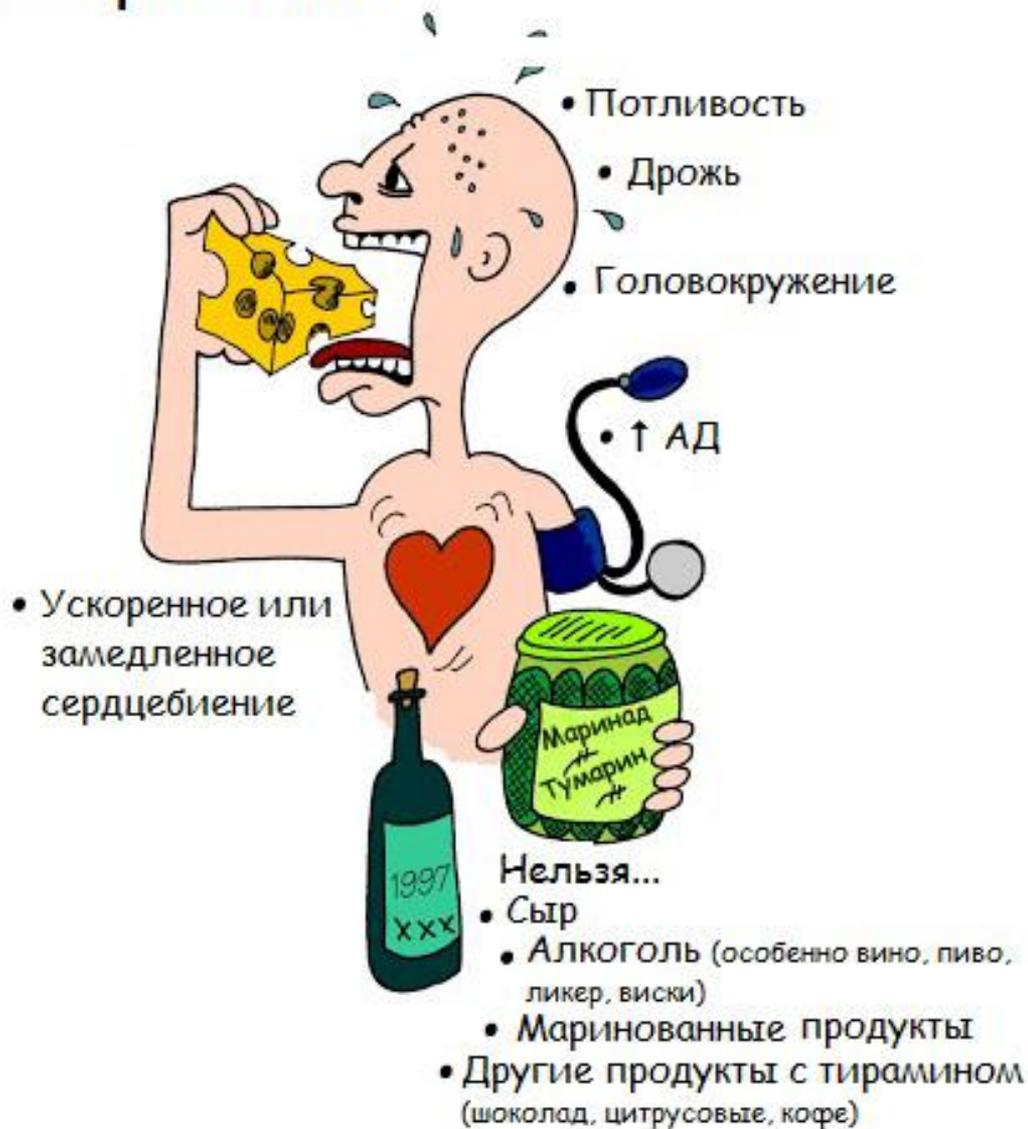
# Противопоказания

- Индивидуальная непереносимость,
- психомоторное возбуждение,
- судорожные припадки,
- острые случаи спутанности сознания,
- заболевания печени и почек в стадии декомпенсации,
- стойкая артериальная гипотензия,
- нарушения кровообращения,
- беременность,
- Тиреотоксикоз и т.д.

# Ингибиторы МАО

## Во время приема нельзя:

- Барбитураты
- Трициклические антидепрессанты (ТАЦ)
- Антигистаминные препараты
- Нейролептики
- Антигипертензивные средства
- Жаропонижающие



# Правила проведения терапии антидепрессантами:

**Во-первых**, большинство таких препаратов назначают и отменяют постепенно. Это предупреждает появление выраженных побочных эффектов, дает организму возможность адаптироваться к изменениям лекарственного режима.

**Во-вторых**, антидепрессивный эффект проявляется не сразу, а лишь спустя 5-7 дней, когда под действием препарата произойдут определенные изменения в функционировании нейромедиаторных систем.

- Развитие эффекта такого антидепрессанта, как флуоксетин, оценивается лишь на 2-3-й неделе его приема. Обычно антидепрессивный эффект препарата развивается в течение месяца, и если за это время он не проявляется, антидепрессант заменяют другим.

# ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ (психоактиваторы, психотоники)

- группа психотропных препаратов,
- повышающих умственную и физическую работоспособность,
- улучшающих способность к восприятию внешних раздражителей (обостряют зрение, слух и др., ускоряют ответные реакции),
- повышающих настроение,
- снимающих усталость,
- временно снижающих потребность во сне.



# История

- Впервые амфетамины (амфетамин, декстроамфетамин и метамфетамин) были синтезированы в **конце XIX в.**
- Их медицинское применение началось в 20-х годах XX в. и было связано с лечением простудных симптомов, ожирения, нарколепсии, синдрома гиперактивности с дефицитом внимания у детей.
- Эти средства использовались как стимуляторы во время Второй мировой войны по обе стороны фронта. В Америке до 60-х годов назначались для лечения героиновой зависимости, что привело к всплеску злоупотребления амфетаминами.
- В настоящее время амфетамины практически не применяются в клинической практике из-за выраженных побочных явлений и высокого риска развития лекарственной зависимости. По классификации Всемирной Организации Здравоохранения амфетамины относятся к **наркотическим средствам.**

# К л а с с и ф и к а ц и я психостимуляторов:

## 1. Амфетамины:

- Фенилалкиламины: амфетамин сульфат (фенамин, экстази, перветин);
- Фенилалкилпиперидины: метилфенидат, Пемолин (в России не зарегистрированы).

## 2. Сиднонимины: сиднокарб (мезокарб) фепрозидин;

## 3. Производные метилксантина: кофеин-бензоат натрия;

## 4. Препараты других фармакологических групп с психостимулирующим действием: сальбутамин, деанола ацеглумат, меклофеноксат, Семакс.

- **Амфетамины** — подобны другим галлюциногенам (*диэтиламина лизергиновая кислота = ЛСД, мескалин, псилоцибин, фенциклидин или “ангельская пыль”, кокаина гидрохлорид, тетрагидроканнабинол и др.*).
- **исключены из списка ЛС**, т.к. вызывают состояние, имитирующее психозы (“психозомиметики“, “психодислептики”), и вызывающие злоупотребление (abuse).

# Психостимулирующее действие амфетаминов основано на:

- высвобождение норадреналина и дофамина из везикулярного пула пресинаптических нервных окончаний в ЦНС,
- торможение их обратного захвата.
- ингибирование катехол-о-метилтрансферазы — фермент, катализирующий распад катехоламинов в адренергических синапсах.
- Этими механизмами обусловлено не только психостимулирующее, но и периферическое адреномиметическое действие с различными вегетативными проявлениями (повышение АД, тахикардия, экстрасистолия и др.).

# Психостимулирующее действие кофеина основано на:

- ингибировании активности фосфодиэстераз, способствуя внутриклеточному накоплению цАМФ и цГМФ и активации различных видов внутриклеточного обмена - усиливаются процессы гликолиза, повышаются метаболические процессы в органах и тканях.
- блокирует тормозные пуриновые рецепторы в ЦНС, вследствие этого повышается активность нейронов, активизируется умственная и физическая работоспособность; стимулируется сердечно-сосудистая система, активизируются дыхательные функции (частота и глубина дыхания), возбуждается секреция и моторика ЖКТ, увеличивается диурез, проявляется иммуномодулирующее действие.

# Механизм действия сиднониминов:

- сиднонимины – главным образом вызывают активацию норадренергических рецепторов головного мозга, выражено блокируют MAO, с чем связано тимолептическое действие.

# Показания к назначению психостимуляторов

- для повышения психической и физической работоспособности,
- при депрессии,
- при астенических состояниях,
- при энурезе у детей,
- при патологической сонливости, усталости, утомлении.

# Амфетамин

- Ранее в качестве психостимуляторов использовались производные фенилалкиламина (фенамин, амфетамин).
- В настоящее время **левамфетамин** (L-амфетамин) внесен в Список II Конвенции по психотропным веществам и в Список III Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации.
- **Декстроамфетамин** (D-амфетамин) внесен в Список I Перечня наркотических средств: использование его допускается исключительно в научных или очень ограниченных медицинских целях при наличии специальной лицензии, и он не может продаваться физическим лицам даже по рецепту.
- Производное фенамина **хлорфенамин** входит в состав ряда препаратов для лечения простуды и гриппа: "Гриппостад С", "Терасил-Д", "Флюколдскс-Н", "Антифлу", "Терафлю® экстратаб", "Риниколд", "Оринол плюс". Этот компонент улучшает настроение больных простудой и гриппом.

# Амфетамин (фенамин)

- сильный психостимулятор с центральным адрено- и дофаминергическим действием.
- Фенамин уменьшает утомление, потребность в сне, временно повышает работоспособность, уменьшает чувство голода.
- Фенамин оказывает периферическое адреномиметическое действие: суживает сосуды, повышает артериальное давление, учащает ритм сердечных сокращений.
- Фенамин ослабляет действие наркотических и снотворных средств.

# Применение фенамина

- Фенамин применяют в основном при астенических состояниях, субдепрессиях, сопровождающихся сонливостью, и т. д.
- Применение фенамина ограничено, так как к нему развиваются привыкание и лекарственная зависимость (наркомания).
- Фенамин требует особого оформления рецептурного бланка (как и для всех других наркотиков).

## Побочные действия при применении фенамина:

- головокружение,
- бессонница,
- аритмии,
- иногда парадоксальная реакция (угнетение ЦНС вместо стимулирующего эффекта).

# Кофеин

- Психостимулирующее, но в больших дозах кофеин вместо активации вызывает подавление рефлексов и срыв высшей нервной деятельности.
- Кофеин ослабляет действие снотворных и наркотических средств,
- Возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры.
- Сердечная деятельность под влиянием кофеина усиливается, сокращения миокарда становятся более интенсивными и учащаются.
- При коллаптоидных и шоковых состояниях артериальное давление под влиянием кофеина повышается. При нормальном артериальном давлении существенных изменений не наблюдается, так как одновременно с возбуждением сосудодвигательного центра и сердца под влиянием кофеина расширяются кровеносные сосуды скелетных мышц и других областей тела (сосуды головного мозга, сердца, почек), однако сосуды органов брюшной полости (кроме почек) суживаются.
- Диурез под влиянием кофеина несколько усиливается, главным образом в связи с уменьшением реабсорбции электролитов в почечных канальцах.
- Кофеин понижает агрегацию тромбоцитов. Под влиянием кофеина происходит стимуляция секреторной деятельности желудка.

# Применение кофеина

- при инфекционных и других заболеваниях, сопровождающихся угнетением функций ЦНС и сердечно-сосудистой системы.
  - при отравлениях наркотиками и другими ядами, угнетающими ЦНС,
  - при спазмах сосудов головного мозга (мигрени и др.),
  - для повышения психической и физической работоспособности, устранения сонливости.
- Кофеин часто назначают в сочетании с анальгетиками (таблетки "Аскофен", "Кофицил", "Цитрамон").

# Производные сидномина (мезокарб)

- Препараты этой группы обладают достаточно выраженной, но по сравнению с амфетамином меньшей психостимулирующей активностью.
- Они обладают менее резким отрицательным влиянием на вегетативные функции организма, в частности, в меньшей степени повышают артериальное давление.
- Периферическое симпатомиметическое действие у мезокарба по сравнению с амфетамином выражено незначительно, вследствие чего он мало влияет на гемодинамику.

Препарат оказывает мягкое психостимулирующее действие без начальной стадии эйфории и последующего истощения энергетических ресурсов организма.

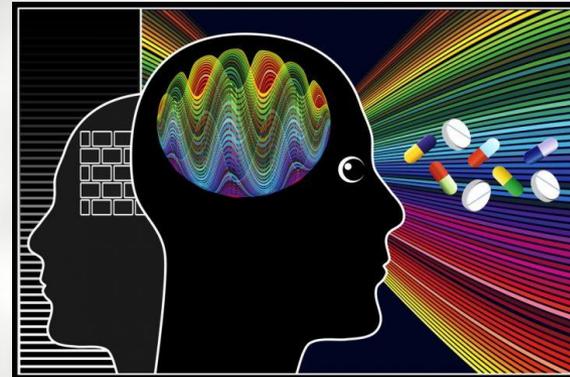
- Лекарственная зависимость к препарату развивается медленнее, чем к производным фенилалкиламина.

**Мезокарб применяют:**

- при общей слабости, астении,
- нарколепсии (патологической сонливости),
- некоторых субдепрессивных состояниях.

**Побочные эффекты:**

- беспокойство,
- повышенная раздражительность (вследствие чего препарат не следует назначать на ночь),
- возможно некоторое повышение артериального давления,
- гипертермия,
- потеря аппетита,
- запоры,
- аллергические реакции.



## НООТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

("noos" - мышление,

разум;" tropos" - стремящийся (C.Giurgea, 1972) или

## НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРЫ

- это лекарственные средства, обладающие способностью:
- восстанавливать нарушенные мнестические и мыслительные функции,
- снижать неврологические дефициты,
- а также защищающие мозг и
- повышающие резистентность организма к экстремальным воздействиям

(гипоксия → ишемия, травма мозга и пр.)

## Ноотропы:

- не оказывают выраженного психостимулирующего или седативного действия,
- не вызывают специфических изменений биоэлектрической активности мозга.
- они в той или иной степени стимулируют передачу возбуждения в центральных нейронах, облегчают передачу информации между полушариями головного мозга,
- улучшают энергетические процессы и кровоснабжение мозга, повышают его устойчивость к гипоксии.
- активируют интеллектуальные и мнестические функции, антигипоксическая активность.

Для повышения физической работоспособности ноотропы эффективны только в комбинации с актопротекторами и психостимуляторами или у ослабленных и астенизированных лиц.

# Классификация ноотропов

I. Ноотропные препараты с доминирующим мнестическим эффектом (cognitive enhancers) или «истинные» ноотропы:

1. Пирролидоновые ноотропы (рацетамы), преимущественно метаболитного действия: **пирацетам, оксирацетам, анирацетам, прамицетам, этирацетам, ...**
2. Холинергические вещества: усиление синтеза ацетилхолина и его выброса (**холин хлорид, фосфатидилсерин, лецитин, ацетил-L-карнитин, цитиколин, производные аминопиридина, и др.**); **агонисты холинергических рецепторов (оксотреморин, бетанехол, спиропиперидины, хинуклеотиды ; ингибиторы ацетилхолинэстеразы (физостигмин, галантамин, метрифонат, малеат и др.)**);

# Классификация ноотропов

3. **Нейропептиды:** эбиратид, семакс, церебролизин, ноопент
4. **Агонисты и коагонисты NMDA-рецепторов:** нооглютил, мемантин, милацемид, глицин
5. **Агонисты AMPA-рецепторов :** модафинил, риталин, донепезил
6. **Агонисты дофаминовых-рецепторов:** проноран

# Классификация ноотропов

II. Ноотропные препараты смешанного типа с широким спектром эффектов («нейропротекторы»):

5. Активаторы метаболизма мозга - карнитин, эфиры гомопантотеновой кислоты, ксантиновые производные пентоксифиллина, тетрагидрохинолины и др.

6. Церебральные вазодилататоры или вазотропные средства: винкамин, винпоцетин, ницерголин, винконат, виндебумол и др.

7. Антагонисты кальция: нимодипин, циннаризин, флунаризин и др.

8. Антиоксиданты: мексидол, тиотриазолин, карнозин, мелатонин.

# Классификация ноотропов

9. **Вещества, влияющие на систему ГАМК:**  
гаммалон, пантогам, пикамилон, дигам, никотинамид, фенибут, фенотропил, натрия оксибутират, нейробутал и др.
10. **Вещества разных групп:** этимизол, оротовая кислота, метилглюкооротат, оксиметацил, беглимин, нафтидрофурил, цереброкраст, женьшень, лимонник и др.

# Классификация ноотропов

## III. Ноотропные препараты на основе фиксированных комбинаций:

### 11. На основе пирацетама -

Тиоцетам (пирацетам 0,2+тиотриазолин 0,05);

Олатропил (пирацетам 0,25+аминалон 0,125);

Ороцетам (пирацетам 0,4+оротат 0,1);

Фезам (пирацетам 0,4+циннаризин 0,025);

Диапирам (пирацетам 0,4+диазепам 0,005)

### 2. На основе мелатонина -

Бинотропил (мелатонин 0,002+аминалон 0,25); Апик  
(мелатонин 0,003+пиридоксин 0,01);

Юкалин (мелатонин 0,003+экстракт валерианы 0,01)