



ПОМОЩЬ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

- ◆ Восстановление дыхания (ИВЛ)
- ◆ Антидотная терапия:
 - физиологические антагонисты (антидоты):
 - ✓ конкурентный — налоксон (0,001–0,004 в/в)
 - ✓ неконкурентный — атропин
 - физические — адсорбенты
 - химический — перманганат калия
 - промывание желудка
 - ускорение выведения из организма (гидратационная и дегидратационная терапия)
 - гемосорбция
- ◆ Симптоматическая терапия:
 - миотропные спазмолитики
 - щелочные растворы
 - кардиотоники
 - согревание
 - катетеризация мочевого пузыря



Тема 13
**НЕЙРОЛЕПТИКИ, ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ.
ПСИХОСЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА**

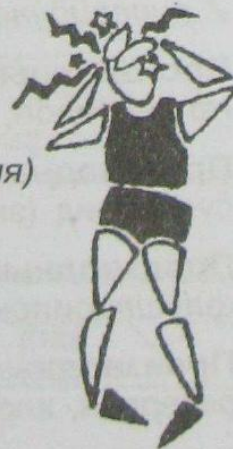


НЕЙРОЛЕПТИКИ (АНТИПСИХОТИКИ)

(*neuron* — нерв; *lepticos* — способный воспринимать) — психотропные препараты, угнетающие ЦНС, которые, не нарушая сознания, устраняют бред, галлюцинации и другие проявления психоза

Пять признаков (по Delay и Deniker)

- ◆ Купируют психомоторное возбуждение различного генеза
- ◆ Редуцируют некоторые психозы (антипсихотическое действие)
- ◆ Вызывают характерные неврологические и нейровегетативные реакции (3 «Г»: гиподинамия, гипотермия, гипотензия)
- ◆ Преимущественно воздействуют на подкорковые структуры мозга
- ◆ Возможно психодислептическое действие без снотворного влияния





ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- 1950 г. В Париже синтезировано производное фенотиазина — аминазин
- 1952 г. J. DELAY и P. DENIKER продемонстрировали его эффективность
- 1957 г. Ими введен термин «нейролептики» («берущий нерв»), обозначены признаки нейролептиков
- 1958 г. Первый антипсихотический нейролептик — галоперидол
- 1966 г. Синтезирован родоначальник группы бензамидов — сульпирид
- 1968 г. Первый атипичный нейролептик — клозапин (отсутствие экстрапирамидных расстройств)



КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- ◆ **Производные фенотиазина** (типичные нейролептики)
 - ✓ алифатические — аминазин, левомепромазин
 - ✓ пиперазиновые — этаперазин, трифтазин
 - ✓ пиперидиновые — неулептил
- ◆ **Производные бутирофенона** — галоперидол, трифлуперидол, дроперидол
- ◆ **Производные бензамида** — сульпирид (эглонил), метоклопрамид (церукал)
- ◆ **Производные дифенилбутилпиперидина** — флушпирилен, пимозид
- ◆ **Производные различных химических классов** — резерпин, хлорпротиксен, азалептин





МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ



Локализация
Мезолимбическая и мезокортикальная системы (эмоциональное состояние)
Гипоталамус-гипофиз (температура тела)
Экстрапирамидная система (кинез)
Триггерная зона рвотного центра

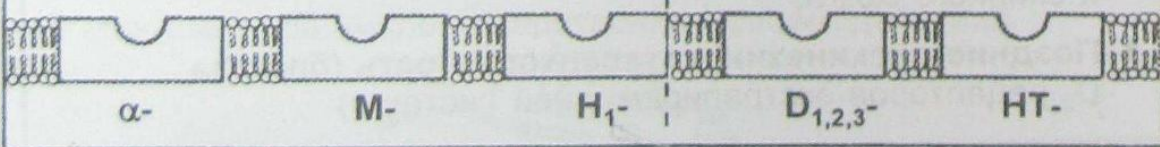
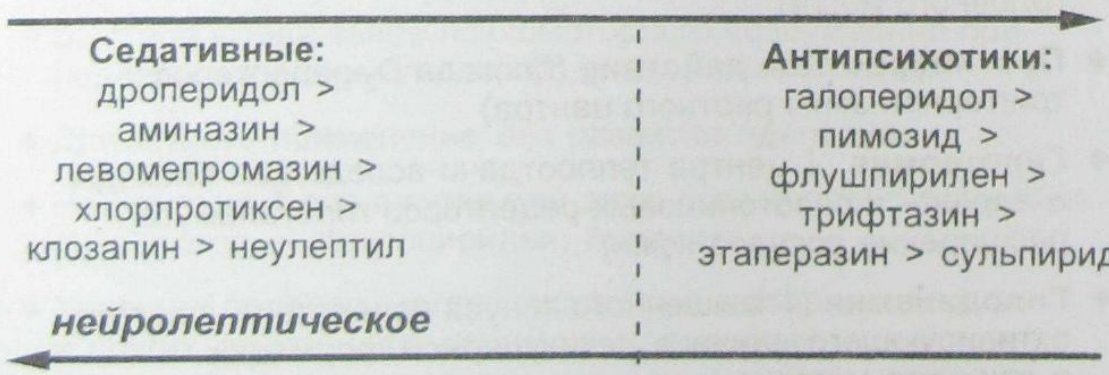


СПЕКТР ПСИХОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Аминазин — $\alpha > 5\text{-HT}_2 \geq D_2 > D_1$

Галоперидол — $D_2 > D_1 = D_4 > 1 > 5\text{-HT}_2$

антипсихотическое





ФАРМАКОДИНАМИКА НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Нейролептическое (седативное)

- Апатия, общая психическая заторможенность, сонливость
- Ослабление побуждений, инициативы, «паралич» воли, потеря интереса к окружающему
- Устранение моторного возбуждения, резкая моторная заторможенность
- Развивается быстро
- Вегетативные нарушения (коллаптоидные реакции и пр.), особенно в начале терапии

Антипсихотическое

- Устранение стойких изменений личности и асоциальных черт поведения
- Устранение галлюциноза, бреда
- Усиление побуждений и инициативы, интереса к окружающему
- Развивается через 1–2 недели
- Экстрапирамидные расстройства (нарастающие по ходу терапии)



ФАРМАКОДИНАМИКА НЕЙРОЛЕПТИКОВ

ЦНС

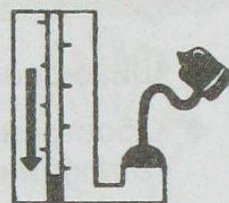
- ◆ **Потенцирование наркоза и аналгезии, особенно седативными** (блокада α -адренорецепторов ретикулярной формации и \downarrow потока активирующего влияния на кору головного мозга)
- ◆ **Противорвотное действие** (блокада D_2 -рецепторов триггерной зоны рвотного центра)
- ◆ **Гипотермия** (\downarrow центра теплоотдачи вследствие блокады α -адрено- и серотониновых рецепторов гипоталамуса + расширение сосудов кожи)
- ◆ **Гиподинамия** (\downarrow мышечного тонуса вследствие \downarrow потока активирующего влияния ретикулярной формации и спинного мозга)
- ◆ **Поздние дискинезии, каталептогенность** (блокада D_2 -рецепторов экстрапирамидной системы)



ФАРМАКОДИНАМИКА НЕЙРОЛЕПТИКОВ

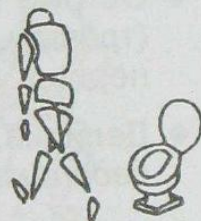
Вегетативные реакции

- Резкая гипотензия, \uparrow ЧСС
- \downarrow тонуса полых органов, моторики и секреции ЖКТ
- Нарушение аккомодации, сухость во рту



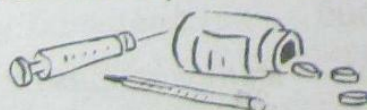
Эндокринные и прочие нарушения

- \uparrow пролактина, \downarrow гонадотропинов, эстрогенов, гестагенов
- У женщин — аменорея, \uparrow либидо; у мужчин — \downarrow либидо, гинекомастия, импотенция
- \downarrow СТГ, АКТГ, АДГ, окситоцина
- \uparrow меланостимулирующего гормона
- \uparrow аппетита и массы тела
- Антиаллергическое и противозудящее действие (блокада H_1 -рецепторов)



ИДЕАЛЬНЫЙ НЕЙРОЛЕПТИК

- ◆ Широкий спектр биохимического и клинического действия
- ◆ Эффективность при различных вариантах и стадиях шизофрении
- ◆ Быстрое купирование психомоторного возбуждения при поддержании нормального бодрствования больных
- ◆ Длительное применение без развития адаптации
- ◆ Назначение 1 раз в сутки или реже (для пролонгированных препаратов — флушпирилен, пимозид)
- ◆ Хорошая переносимость (отсутствие экстрапирамидных и других соматоневрологических эффектов)
- ◆ Минимальное число лекарственных взаимодействий





ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- ◆ Шизофрения
- ◆ Обострение эндогенных психозов с бредом, галлюцинациями, агрессивностью
- ◆ Острые психические расстройства (травмы, инфекции, послеоперационный период, психотравмирующие ситуации)
- ◆ Делирий, абстинентный синдром — *галоперидол, седативные нейролептики*
- ◆ Нейролептаналгезия — *галоперидол, дроперидол* в сочетании с опиоидами (*фентанил*) и премедикация
- ◆ Рвота центрального происхождения, икота (лучевая болезнь, химиотерапия онкобольных) — *пимозид, галоперидол, аминазин, хлорпротиксен, этаперазин*



ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- ◆ Шок (травматический и ожоговый) — *дроперидол, аминазин*
- ◆ Гипертонический криз — *левомепромазин, дроперидол, тизерцин, аминазин*
- ◆ Гипертермия (устойчивая к НПВС) — *aminaзин*
- ◆ Вегетоневрозы (ИБС, язвенная болезнь, климакс) — *сульпирид* (антидепрессивное действие), *тиоридазин, хлорпротиксен*
- ◆ Нейродерматозы (зуд) — *aminaзин, левомепромазин, хлорпротиксен*
- ◆ Мигрень — *сульпирид*
- ◆ В гастроэнтерологии — *метоклопрамид*





НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- Экстрапирамидные расстройства (нейролептический паркинсонизм)
- Коллаптоидные реакции
- Нарушение половой функции («кастрирующий эффект»)
- М-холинолитическое действие (сухость во рту, мидриаз, затруднение мочеиспускания, запор и пр.)
- Гепатотоксичность
- Аллергические реакции (сыпь, гемолиз, агранулоцитоз)
- Помутнение роговицы и хрусталика (20–30 %)
- Злокачественный нейролептический синдром (злокачественной гипертермии) — ригидность мышц, высокая температура, аритмия, кома



ФАРМАКОКИНЕТИКА НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Введение: при пероральном приеме всасывание непредсказуемое (порог 1-го прохождения, изменение моторики ЖКТ из-за холинолитического действия; частичная биотрансформация в кишечнике), биодоступность — 30–60 %; при в/м — ↑ в 10–40 раз, но также непредсказуема (преципитация в мышце)

Связь с белками: 90–95 %

Распределение: накапливаются в тканях мозга, легких и других хорошо перфузируемых органах; хорошо проникают через ГЭБ, плаценту!

Биотрансформация: происходит различными путями (окисление, конъюгация) не только в печени, но и в легких, мозге, почках и кишечнике с образованием активных и неактивных метаболитов. Возраст, курение, пол, масса тела и другое определяют скорость метаболизма и скорость распределения

Выведение: почками и с желчью в основном в виде неактивных метаболитов; $T_{1/2}$ у большинства — 20–40 ч ⇒ созданы пролонгированные формы — флуспирин, пимозид, фтофеназин-деканат (4–20 дней)



ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- Болезнь Паркинсона и лекарственный паркинсонизм
- Тяжелая депрессия
- Эпилепсия
- Выраженный церебральный склероз
- Глаукома
- Аденома предстательной железы
- Порфирия
- Агранулоцитоз
- Гипотензия
- Беременность и грудное вскармливание
- Работы, требующие точности психических и двигательных реакций



ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ (АНКСИОЛИТИКИ)

(*tranquillium* — покой; *anxius* — тревожный, охваченный страхом)

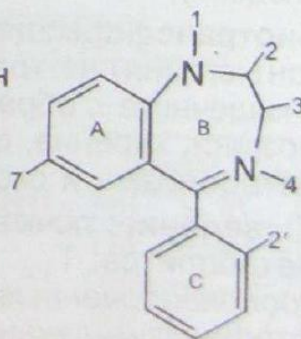
Психотропные средства:

- избирательно устраняющие эмоциональную неустойчивость, тревогу, страх (фобии), напряженность
- эффективные при неврозах и пограничных состояниях

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ

1957 г. Швейцарскими учеными синтезирован первый транквилизатор — производное 1,4-бензодиазепина — хлордиазепоксид

1963 г. Внедрен диазепам (валиум)





КЛАССИФИКАЦИИ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

По химической структуре

- **Производные 1,4-бензодиазеина** (типичные) — хлордiazепоксид, diaзепам, феназепам, лоразепам, флунитразепам, алпразолам и др.
- **Производные разных химических групп** (атипичные) — мебикар, грандаксин, амизил, литонит, фенибут

По длительности действия

- **Среднего действия** — нитразепам, флунитразепам, алпразолам и др.
- **Длительного действия** — diaзепам, феназепам и др.

По спектру действия

- **Тяжелые, «большие»** — нитразепам, флунитразепам, diaзепам, феназепам и др.
- **Дневные, «малые»** — мезепам, гидазепам



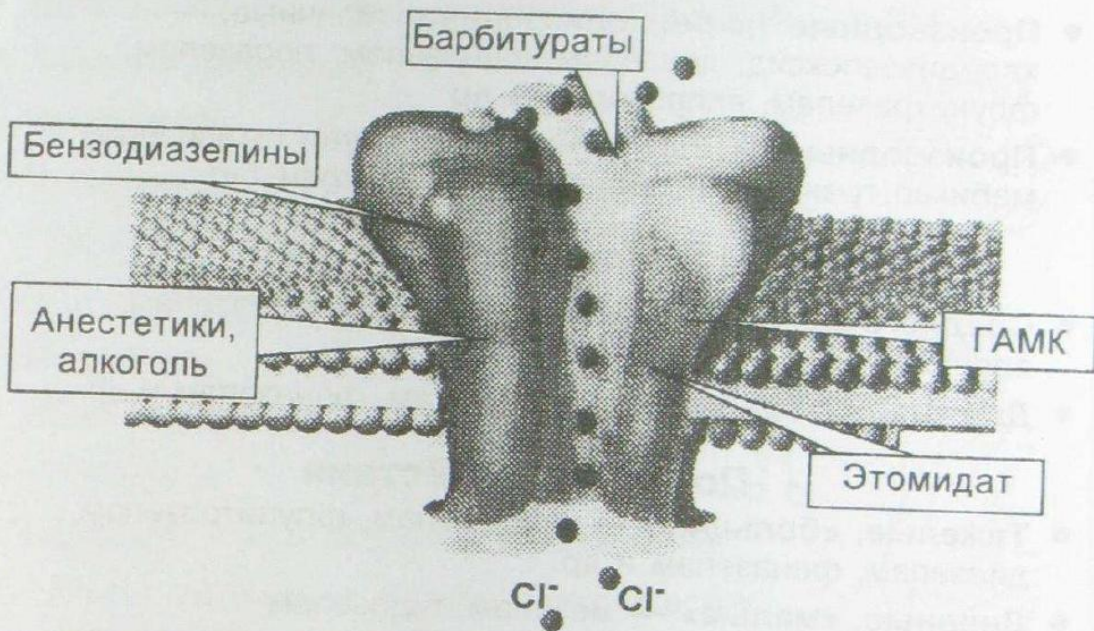
ФАРМАКОДИНАМИКА БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

Как агонисты бензодиазепиновых рецепторов, вызывают:

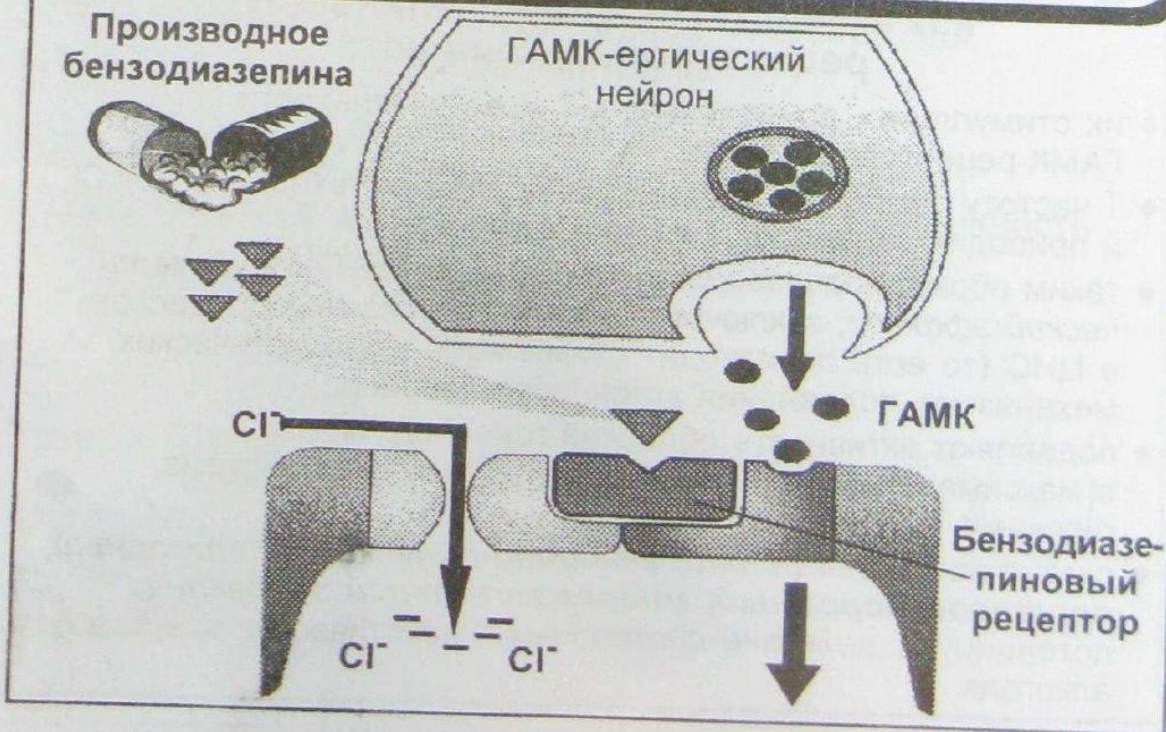
- ◆ их стимуляцию, приводящую к ↑ чувствительности ГАМК-рецепторов к ГАМК
- ◆ ↑ частоту *открытия* хлорных каналов, что ↑ входящий ток Cl⁻ и приводит к гиперполяризации мембраны
- ◆ таким образом, *опосредованно* проявляется ГАМК-миметический эффект, заключающийся в ↑ тормозных процессов в ЦНС (то есть происходит стимуляция физиологических механизмов подавления активности нейронов)
- ◆ подавляют активность областей головного мозга с максимальным возбуждением (лимбическая система, гипокамп, гипоталамус и др.)
- ◆ оказывают **седативный, анксиолитический, снотворный, противосудорожный, миорелаксантный эффекты**, потенцируют действие снотворных, наркотических средств, алкоголя



МОДЕЛЬ КОМПЛЕКСА ГАМК-РЕЦЕПТОР-ХЛОРИОННЫЙ КАНАЛ



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ





ФАРМАКОКИНЕТИКА БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

Всасывание: в двенадцатиперстной кишке; время всасывания при пероральном и в/м приемах почти одинаковое (пик концентрации через 0,5–4 ч)

Связь с белками: 60–95 %

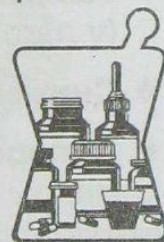
Распределение: хорошо проникают через ГЭБ, плаценту!

Биотрансформация в печени:

- короткого действия (лоразепам): конъюгация с образованием глюкуронидов;
- длительного действия (диазепам): сначала подвергаются микросомальному окислению в печени (N-алкилирование и гидроксילирование) с образованием активных метаболитов (диазепам → нордиазепам → оксазепам → глюкурониды), затем конъюгация

Выведение: в виде глюкуронидов почками

$T_{1/2}$: флуразепам — 2–3 ч, клоназепам — до 60 ч



ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

- ◆ В психиатрии (тревожно-фобические, личностные расстройства, шизофрения, эпилепсия и др.)
- ◆ В неврологии (цефалгии, дискинезии, ригидность мышц и пр.)
- ◆ Премедикация и анестезия (транквилоаналгезия)
- ◆ Судорожный синдром, столбняк
- ◆ Нарушения сна
- ◆ В терапии соматических заболеваний (ИБС, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь, бронхиальная астма и др.)
- ◆ Невротические состояния больных
- ◆ Стрессовые ситуации у здоровых людей





НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

- ◆ «Поведенческая токсичность» (сонливость в дневные часы, миорелаксация, снижение работоспособности, нарушение внимания и координации движений)
- ◆ Синдром «отдачи»
- ◆ Толерантность и зависимость (психическая и физическая) — не больше 1–2 месяцев
- ◆ Снижение сократимости миокарда, гипотензия (диазепам, лоразепам)
- ◆ Умеренное угнетающее действие на дыхательный центр (у легочных больных)
- ◆ Снижение тонуса кишечника (клоназепам, лоразепам)
- ◆ Аллергия и гематологические изменения (редко)



КЛАССИФИКАЦИЯ ПСИХОСЕДАТИВНЫХ СРЕДСТВ

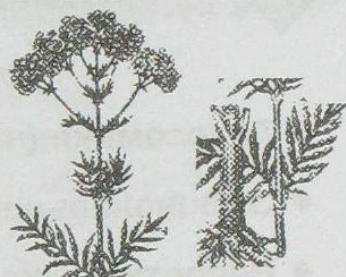
- ◆ Растительного происхождения: валериана лекарственная, пустырник, пассифлора, шлемник байкальский
- ◆ Бромиды: калия и натрия бромид
- ◆ Комбинированные: микстура Кватера (настой валерианы + настой мяты + натрия бромид + магния сульфат + амидопирин + кофеин), микстура Иванова — Смоленского (настой валерианы + натрия бромид + амидопирин + барбитал-натрий), валокордин, корвалол (этиловый эфир бромизовалериановой кислоты + фенобарбитал + масло мяты перечной + этиловый спирт), валокормид (настойки валерианы, ландыша, красавки, натрия бромид, ментол), новопассит и др.





РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПСИХОСЕДАТИВНЫЕ

Валериана лекарственная (*Valeriana officinalis*) — корень и корневище содержат 0,5–2 % эфирного масла (борнеоловый эфир изовалериановой кислоты), борнеол (подобный камфоре), борнеоловые эфиры муравьиной, уксусной, масляной кислот, алкалоиды валерин и хатинин, гликозид валерид, дубильные вещества, сапонины и др.



Валериана

Пустырник пятилопастный (*Leonurus quinquelobatus*), сибирский (*L. sibiricus*), сердечный (*L. cardiaca*) — трава содержит флавоноидный гликозид, эфирное масло, сапонины, во время цветения алкалоиды (стахидрин); в пустырнике сибирском алкалоид леонуриин



Пустырник



ФАРМАКОДИНАМИКА

- ↓ возбудимость ретикулярной формации, промежуточного мозга и гипоталамуса
- ↑ порог возбудимости нейронов
- ↓ эмоциональное и двигательное возбуждение
- ↓ порог судорожной активности (особенно у детей)
- Адrenomолитическая активность (↓ АКД, «-» ино-, хронотропные эффекты)
- ↓ афферентную импульсацию к коре головного мозга
- Спазмолитическое действие (↓ сосуды сердца и головного мозга, ↓ тонус гладкой мускулатуры кишечника)
- Потенцирование действия снотворных





РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПСИХОСЕДАТИВНЫЕ

Показания к назначению

- ◆ Гипосомния (на почве вегетативных расстройств)
- ◆ Эмоциональное перевозбуждение
- ◆ Невротические расстройства
- ◆ Стенокардия на фоне невротических расстройств
- ◆ Аритмии (экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия)
- ◆ Начальная стадия гипертонической болезни
- ◆ Климактерические расстройства
- ◆ Кишечные колики (особенно у детей)



БРОМИДЫ

Фармакодинамика

- Облегчают все виды внутреннего (условного) торможения
- Восстанавливают мозаику возбудительных и тормозных процессов
- Концентрируют иррадирующее (распространяющееся) возбуждение
- ↑ тормозные процессы в коре головного мозга
- Облегчают дифференцировку, восстанавливают условно-рефлекторную деятельность
- ↓ возбудимость двигательных нейронов коры головного мозга и предупреждают их истощаемость (например, при эпилепсии)
- Предупреждают или устраняют дизритмию головного мозга, оказывают противэпилептический эффект
- По И. П. Павлову: «усиливают ассимиляционные процессы в нейронах коры головного мозга»
- Эффекты зависят от типа нервной деятельности и ее функционального состояния



БРОМИДЫ

Фармакокинетика

Всасывание: хорошо всасываются в ЖКТ; сильное раздражающее действие на слизистую \Rightarrow в виде растворов, микстур с крахмалом; терапевтический эффект через 2–3 дня

Распределение: экстрацеллюлярно; концентрация в головном мозге в 3–4 раза меньше, чем в крови

Выведение: почками, а также железами (потовыми, слезными, бронхиальными, слюнными, молочными)

$T_{1/2}$: 12 дней, следы через 1 месяц; сильная кумуляция!

Показания к назначению

- Вегетативные нарушения (на почве неуравновешенности нервных процессов)
- Эмоциональное возбуждение
- Неврастения, неврозы, истерии
- Спонтанные тахикардии
- Судорожные состояния, в больших дозах при эпилепсии



БРОМИДЫ

Нежелательные эффекты

- Общая слабость, утомляемость, безразличие к окружающему, ослабление памяти, сонливость
- Раздражающее действие на слизистую оболочку желудка, анорексия, обстипация
- Повышенная потливость
- Нарушение половой функции (\downarrow либидо, потенции)
- Кумуляция \Rightarrow острое и хроническое отравление (бромизм): заторможенность, апатия, галлюцинации, бред, дрожание век, языка, рук, расстройство речи, конъюнктивит, ринит, бронхит, угреподобная сыпь (*acne bromica*)

Помощь при бромизме

- Отмена препарата
- Антидот — натрия хлорид (5–10 г на 3–4 л жидкости)
- Диуретики (аминофиллин, хлорид аммония)
- Гемодиализ
- Симптоматическое лечение

Тема 14

АНТИДЕПРЕССАНТЫ. НОРМОТИМИКИ. ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ. АКТОПРОТЕКТОРЫ. НООТРОПЫ. АДАПТОГЕНЫ. АНАЛЕПТИКИ

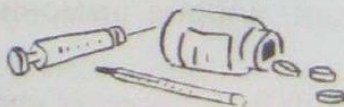


АНТИДЕПРЕССАНТЫ (ТИМОЛЕПТИКИ, ТИМОАНАЛЕПТИКИ)

(греч. *thymos* — душа, *ана* — движение вверх, *lepticos* — способный воспринимать) — психотропные средства, ослабляющие депрессию, «исправляющие» патологически измененное настроение, возвращающие интерес к жизни, активность и оптимизм

Виды депрессий

- ◆ **Эндогенные** — при психических заболеваниях (шизофрения, психоз)
- ◆ **Экзогенные (реактивные)** — при тяжелой психической травме, неизлечимом заболевании, утомлении





ПАТОГЕНЕЗ ДЕПРЕССИЙ

В центрах лимбической системы ↓ содержание моноаминов — серотонина, норадреналина и дофамина

Серотонин — нейромедиатор «хорошего самочувствия»

- ◆ ↑ настроения (собственно тимолептический эффект)
- ◆ Контроль за импульсивными влечениями
- ◆ Половое поведение
- ◆ ↓ уровня агрессивности
- ◆ Облегчение засыпания
- ◆ Регуляция циклов сна
- ◆ ↓ аппетита
- ◆ ↓ чувствительности к боли



ИСТОРИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

1951 г. Начало истории антидепрессантов. Обнаружены данные свойства у производного ГИНК — ипрониазида N. KLINE использовал этот «побочный» эффект для лечения депрессии



R. Kuhn

1957 г. R. KUHN, изучая имипрамин — производное трициклических соединений, применил термин «тимоаналептическое» действие

1960 г. J. AXELROD был установлен механизм антидепрессивного действия имипрамина (Нобелевская премия)



М. Д. Машковский

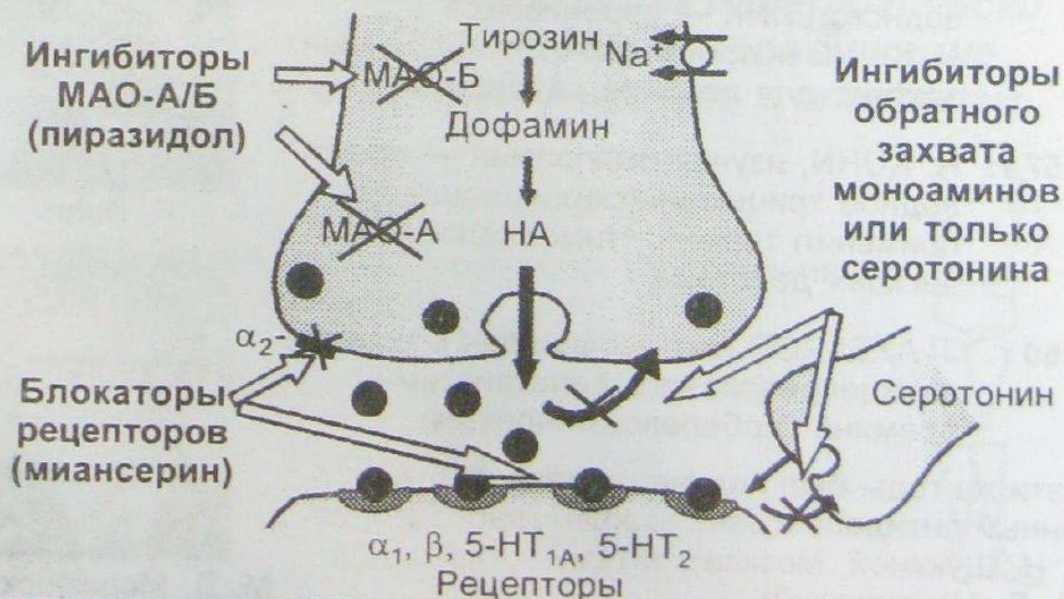
В эти же годы был получен и первый отечественный антидепрессант азафен (лаборатория М. Н. Щукиной, Москва), затем — пиразидол (М. Д. Машковский)

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

- ◆ Ингибиторы моноаминооксидазы: *необратимые* — ниаламид; *обратимые* — пиразидол, моклобемид и др.
- ◆ Ингибиторы нейронального захвата моноаминов (реаптейка):
 - *неизбирательного действия*: трициклические (ТАД, типичные) — имипрамин (имизин), amitриптилин, фторацизин, кломипрамин; *четырёхциклические (атипичные)* — мапротилин
 - *селективные (избирательные) ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)*: флуосектин (прозак), флувоксамин, пароксетин и др.
- ◆ С рецепторным механизмом действия: нафазодон, мirtазапин, миансерин (блокаторы пресинаптических α_2 -, угнетающих высвобождение серотонина, и постсинаптических 5-HT-рецепторов, модулирующих серотонинергическую передачу) и др.
- ◆ Активаторы реаптейка (!): тианептин

МЕХАНИЗМ АНТИДЕПРЕССИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

Потенцирование и регуляция моноаминергической передачи в ЦНС





СЕЛЕКТИВНОСТЬ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Наряду с ингибированием реаптейка, ряд препаратов блокируют центральные и периферические М-, α- и Н₁-гистаминорецепторы

Группы	Ингибирование реаптейка			Блокада постсинаптических рецепторов		
	НА	С	ДА	М-	Н ₁ -	α-
Типичные (ТАД):						
— имипрамин	+++	+++	+	+++	++	++
— amitриптилин	+++	+++	+	+++	++	+++
Атипичные (четырёхциклические):						
— мапротилин	++++	+	+	+	+	++
СИОЗС	-	++++	-	-	-	-

ИМАО холинолитической активностью не обладают!



ФАРМАКОДИНАМИКА АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Седативное, противотревожное

Тимолептическое

Тимеретическое (стимулирующее)

+ ↓ отрицательных эмоций, страхов

способность ↑ настроение (≈ через 10–15 дней)

+ ↑ психомоторики (≈ через 5–7 дней)

кломипрамин

амитриптилин

флуоксетин

ингибиторы МАО

блокада М-, Н₁-, α-рецепторов

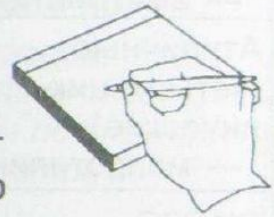
↑ серотонин-ергической передачи

↑ норадрен-ергической передачи



КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

- ◆ **Тимеретики (со стимулирующим действием)** — большинство ингибиторов МАО (ниаламид, моклобемид), имипрамин, флуоксетин, сиднофен и др.
- ◆ **Седатики (с седативным действием)** — амитриптилин, фторацизин, флувоксамин, миансерин
- ◆ **«Сбалансированного» действия (двухполюсного, модулирующего)** — пиразидол, кломипрамин, большинство СИОЗС (пароксетин)



ФАРМАКОДИНАМИКА АНТИДЕПРЕССАНТОВ

- Собственно обезболивающее и потенцирующее анальгезию действие (в основном ТАД)
- Гипотермия (ТАД)
- Противорвотное (ТАД)
- Ноотропное (пиразидол)
- Анксиолитическое (препараты с рецепторным механизмом действия — нафазодон)
- Гипотензивное (ТАД, ниаламид)





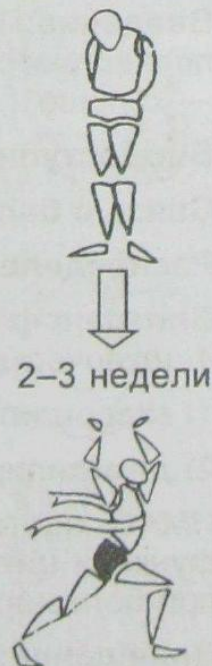
ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

- ◆ Депрессии у психически больных
- ◆ Реактивные и посттравматические депрессии, после нейроинфекций, отравлений (ФОС, ртутью, свинцом и пр.)
- ◆ Невротические реакции с элементами депрессии, астении, ночной энурез, нервная анорексия или булимия, расстройства сна, нарколепсия и др.
- ◆ Ряд психосоматических заболеваний (синдром раздражения толстого кишечника, пептическая язва, бронхиальная астма, нейродерматиты и др.)
- ◆ Хронические болевые синдромы
- ◆ Вегетодизэнцефальные кризы
- ◆ Синдром хронической усталости и др.



ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО НАЗНАЧЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

- ◆ **Правильный выбор в зависимости от формы и течения процесса:**
 - при астенодепрессивном синдроме — тимеретики или сбалансированного действия препараты
 - при тревожно-депрессивном синдроме — седатики из ТАД и СИОЗС
- ◆ **Правильный подбор доз и схем лечения:**
 - наличие у ТАД «терапевтического окна» ⇒ постепенное ↑ дозы, начиная с минимальной
 - прием тимеретиков — утром, седатиков — вечером
 - постепенное ↑ эффекта (при тяжелых эндогенных — через 1,5 месяца)





ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО НАЗНАЧЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

◆ Комбинированное лечение

- ТАД + ИМАО или их быстрая смена запрещены! (симпатико-адреналовые кризы, смерть); переход с ТАД на ИМАО — 3–7 дней; с ИМАО на ТАД — 2–3 недели
- СИОЗС + ИМАО → «серотониновые» кризы (гипертермия, судороги, кома, смерть)
- Являются *ингибиторами микросомального окисления печени* ⇒ замедляют биотрансформацию других препаратов
- Нежелательно совместное назначение ТАД с бета-адреноблокаторами, антацидами, антигистаминными, контрацептивами, угнетающими ЦНС, алкоголем и др.; ИМАО и тимеретики — с адреномimetиками, продуктами, содержащими тирамин (сыр, пр.)



ФАРМАКОКИНЕТИКА АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Введение: ТАД всасываются в ЖКТ неполностью, подвергаются пресистемному метаболизму, ИМАО и СИОЗС — хорошо

Биодоступность: 30–90 % (в зависимости от группы)

Связь с белками: 73–98 %

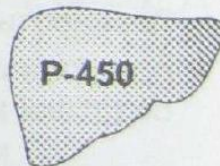
Распределение: хорошо проникают в ткани

Биотрансформация (обобщенная для ТАД, 4-циклических и избирательных ингибиторов):

- 1) гидроксирование и конъюгация до глюкуроноидов;
- 2) диметилирование до образования активных метаболитов.

ИМАО: ацетилирование, различие по генотипу! Ингибиторы функции цитохрома P-450 печени. Замедление с возрастом, при болезнях печени!

Выведение: почками, частично с желчью





НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

◆ ССС:

- ТАД — ортостатическая гипотензия (блокада α -адренорецепторов), аритмии, \downarrow проводимости, внезапная смерть
- тимеретики — ТАД и особенно ИМАО — адреномиметические реакции, «сырный» синдром (\uparrow ЧСС, АКД, аритмии)



- ### ◆ ЦНС:
- психическое возбуждение (бессонница, бред, галлюцинации, пр.) — чаще тимеретики; угнетение (с алкоголем, седатиками)



- ### ◆ Синдром «отдачи»
- суициды, особенно у подростков



НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

- **Токсико-аллергические** (гепатиты, нарушение кроветворения, аллергия и пр.)
- **Холинолитические** (сухость во рту, мидриаз, седация, обстипация, затруднение мочеиспускания и др.) — ТАД
- **Антигистаминные** (седация, \uparrow веса) — ТАД
- **Прочие** (половая дисфункция, \downarrow аппетита, веса, тремор и др.) — СИОЗС





НОРМОТИМИКИ

Препараты лития — лития оксибутират, лития карбонат (лителионит-дюрель, микалит)

- Предупреждают возникновение как маний, так и депрессий при маниакально-депрессивных и шизофренических психозах, оказывают лечебное действие при маниях
- Ионы Li частично замещают Na^+ и K^+ в клетках; как антагонисты Ca^{2+} и Mg^{2+} ↓ активность зависимых от них ферментов, ↓ гиперфункции моноаминергических систем и возбудимости нейронов

Нежелательные эффекты

- Тремор конечностей, сонливость, головные боли
- Диарея (может быть очень тяжелой)
- Полиурия, жажда, нарушение баланса электролитов (потеря Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , воды) и функции почек
- Дисфункция щитовидной железы



ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

(или психомоторные стимуляторы) — психотропные средства, обладающие возбуждающим действием, быстро мобилизующие функциональные и энергетические резервы организма, в первую очередь ЦНС, повышая тем самым умственную и физическую работоспособность больных и здоровых людей (при утомлении)

Классификация

- ◆ Фенилалкиламины — амфетамины (фенамин)
- ◆ Сиднонимины — сиднокарб
- ◆ Производные пурина (ксантины) — кофеин, кофеин-бензоат натрия





ИСТОРИЯ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ



Кофеин (чай, кофе, какао, кола и др.)



Кокаин
(листья коки)



Никотин
(табак)

1819 г. Ф. РУНГЕ выделил кофеин

1887 г. Л. ЭДЕЛЕАНО синтезировал аналог алкалоида катинона листьев ката (*Catha edulis*) — амфетамин

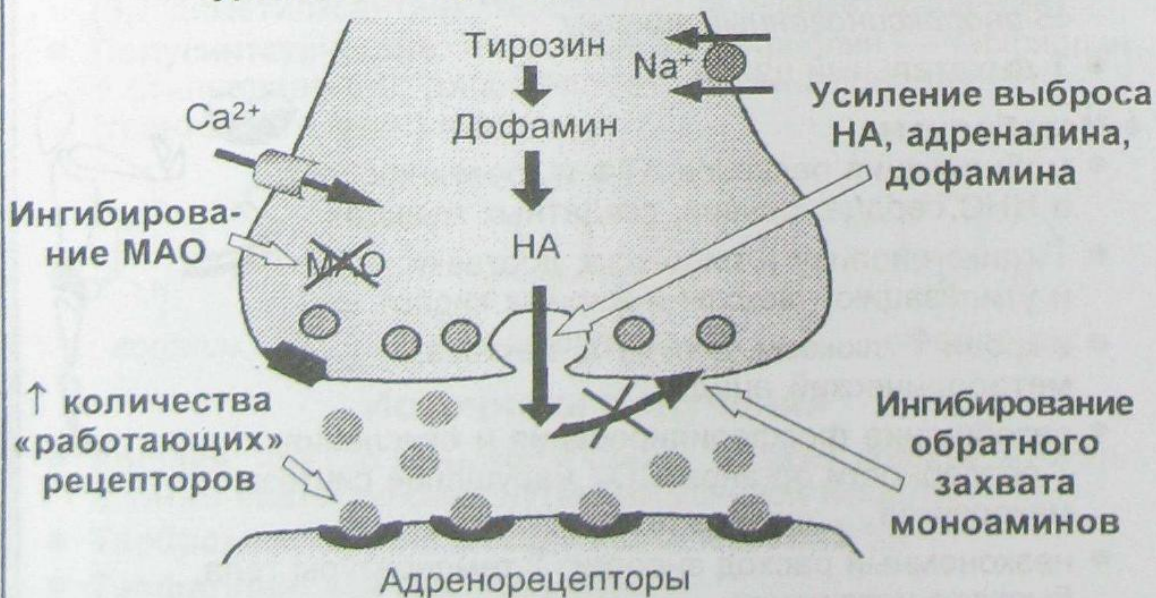
«Чрезмерная информация похожа на чрезмерную еду — от одного и другого наступает несварение»

В. Леви «Охота за мыслью»



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ

Мощная активация адренергической передачи на всех уровнях: от ЦНС до клеточного обмена





ФАРМАКОДИНАМИКА ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ

◆ ЦНС:

● **нейрофизиологические процессы:**

✓ ↑ бодрствования мозга — ↓ утомление, отодвигают потребность в сне на 10–12 ч, ↑ восприятие, зрение, слух, осязание (активация ретикулярной формации (РФ), таламуса)

✓ ↑ эмоционально-мотивационного реагирования — прилив сил, инициативность, ↑ настроения (↑ лимбической системы, гипоталамуса)

✓ оживление движений — ↑ двигательной активности, нарушая контроль за нагрузкой (↑ РФ)

● **психофизиологические процессы:**

✓ ↑ внимание, краткосрочную (!) память, ↑ стереотипную работу, но творческую ухудшают («скачка идей», ошибки)



ФАРМАКОДИНАМИКА ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ

◆ ЦНС:

● ↓ центра голода, ↑ центра насыщения гипоталамуса
⇒ анорексигенный эффект

● ↑ дыхательный центр

◆ **Метаболизм:**

● мобилизация ресурсов АТФ и креатинфосфата в ЦНС, сердце, печени, скелетных мышцах

● ↑ гликогенолиза и липолиза, доставку и утилизацию глюкозы и жирных кислот ⇒

● в крови ↑ глюкозы, пирувата, лактата, метаболический ацидоз

● разобщение фосфорилирования и окисления, ↑ потребности органов в O_2 , нарушение синтеза макроэргов

● неэкономный расход энергии, ↑ температуры тела, быстрое истощение





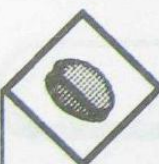
ФАРМАКОДИНАМИКА ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ

◆ ССС:

- «+» ино-, хроно-, батмо-, дромотропные эффекты ⇒ тахикардии
- ↑ АКД, ударного и минутного объема крови

◆ Особенности:

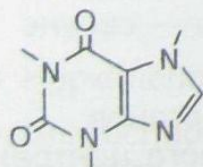
- степень активации пропорциональна дозе
- в осложненных условиях (высокогорье, высокая температура среды), при глубоком утомлении, длительном стрессе, «напряженной работе адренергической системы» применение опасно (быстрое истощение депо моноаминов, паралич сердца)
- феномен «отдачи», психическая и физическая зависимость
- ⇒ *это препараты однократного приема, в первой половине дня (перерыв не менее 4 дней)*
- у 10–15 % людей — парадоксальная реакция (тревога, злоба, депрессия, сонливость и пр.)



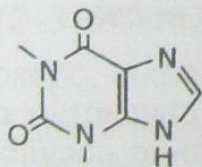
ПРОИЗВОДНЫЕ КСАНТИНОВ

(окисленных пуринов, аналогов мочевой кислоты)

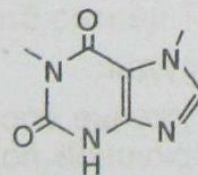
- **Алкалоиды:** кофеин (1,3,7-триметилксантин), теобромин (3,7-диметилксантин), теofilлин (1,3-диметилксантин)
- **Полусинтетические:** аминофиллин (эуфиллин — теofilлин + этилендиамин!), дипрофиллин, пентоксифиллин (трентал, агапурин) и др.



кофеин



теofilлин



теобромин

Источники получения

- **Кофеин:** чай (до 5 %), кофе (2–2,5 %), орех кола (2 %) и др., а также синтетическим путем из мочевой кислоты
- **Теобромин:** семена шоколадного дерева (2 %)
- **Теofilлин:** чай (см. тему 20)



КОФЕИН

Механизм действия

- ◆ Конкурентный антагонист аденозиновых рецепторов A_1 (пуриновых P_1) \Rightarrow \uparrow синтеза цАМФ
- ◆ Ингибирует фосфодиэстеразу (в больших дозах), что \downarrow инактивацию цАМФ
- ◆ В итоге \uparrow внутриклеточный уровень цАМФ в ЦНС, сердце, гладких и скелетных мышцах, жировой ткани

Фармакодинамика

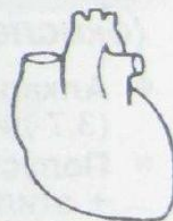
- ◆ **ЦНС** — \uparrow выделения нейромедиаторов в синапсах:
 - дофаминергических — психостимуляция
 - холинергических коры — \uparrow умственной деятельности
 - холинергических продолговатого мозга — \uparrow дыхательного центра
 - адренергических гипоталамуса и продолговатого мозга — \uparrow сосудодвигательного центра

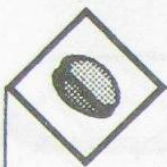


КОФЕИН

Фармакодинамика

- ◆ **Сердце:**
 - прямой кардиостимулирующий эффект — «+» инотропный эффект, \uparrow потребности органов в O_2 , в больших дозах аритмии
 - тахи- (\uparrow автоматизм синусового узла) или брадикардия (\uparrow центра блуждающего нерва)
- ◆ **Сосуды:**
 - сужение сосудов кожи, слизистых оболочек, органов брюшной полости (влияние сосудодвигательного центра)
 - расширение коронарных сосудов, сосудов легких, скелетной мускулатуры (регулируемых при участии цАМФ)
 - \uparrow АКД при нетяжелой гипотензии (в норме мало изменяет)
 - мозговой кровоток у здоровых кофеин может ухудшать, при спазмах, мигрени — нормализует (спазмолитическое действие)

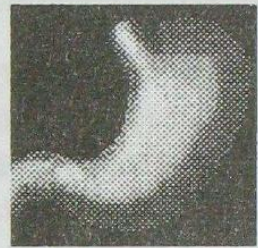




КОФЕИН

Фармакодинамика

- ◆ ЖКТ — стимуляция желудочной секреции
- ◆ Почки — ↑ диуреза (умеренно)
- ◆ Гладкая мускулатура — расслабление мышц бронхов и желчевыводящих путей
- ◆ Метаболизм — ↑ липолиза, гликогенолиза, основного обмена на 10–25 %
- ◆ При злоупотреблении — миокардит, ухудшение кровообращения в конечностях, ухудшение течения ИБС, гипосомния, тремор, психическая зависимость (кофеинизм)



ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ

- Временное ↑ умственной деятельности — *сиднокарб (2–3 дня), кофеин*
- Разовое ↑ физической выносливости в чрезвычайных условиях — *сиднокарб (2–3 дня однократно) + отдых*
- Неврозы с явлениями астении, затяжные депрессии, энурез — *сиднокарб (2–3 недели)*
- Нарколепсия — *сиднокарб, кофеин*
- Для ослабления действия угнетающих ЦНС веществ — *сиднокарб, кофеин*
- Гипотензия центрального происхождения (травмы, интоксикации, инфекционные заболевания) — *кофеин*
- Мигрень — *кофеин*
- Как analeптик — *кофеин*





АКТОПРОТЕКТОРЫ (бемитил)

(лат. actus — движение) — стимулирующие работоспособность и повышающие резистентность организма в осложненных условиях (острое кислородное голодание, охлаждение, гипертермия и пр.) за счет повышения сопряжения окисления и фосфорилирования, снижения потребности в кислороде, ослабления истощения катехоламинов при физической нагрузке

Показания

- ◆ Астения, неврозы
- ◆ Травмы, инфекции, интоксикации
- ◆ Гипоксия, стресс и др.
- ◆ Экстремальные условия труда
- ◆ Спортивная медицина



НООТРОПЫ

*(психометаболические стимуляторы) — оказывают избирательное мнемотропное действие (греч. *mneme* — память, *tropos* — направление), улучшая высшие интегративные функции головного мозга — обучаемость, память, операторскую деятельность*

Классификация

- Производные пирролидона — пирацетам (ноотропил) и его аналоги (анирацетам и др.)
- ГАМК-ергические — аминалон, пикамилон, фенибут, натрия оксипутират
- Производные разных групп — мембранопротекторы (пиридитол, ацефен); глутаматергические (мемантин, глицин); нейропептиды (семанс, эбиратид)



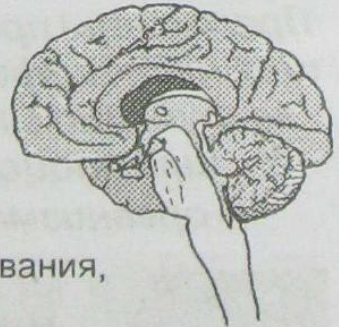
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НООТРОПОВ

- ◆ ↑ **биоэнергетики головного мозга:**
 - ↑ синтез АТФ и цАМФ, утилизации глюкозы, гликолиз, аэробное дыхание, активность аденилатциклазы
 - антигипоксическое действие (ГАМК-ергические ноотропы)
- ◆ ↑ **синтеза и выделения медиаторов:** дофамина, норадреналина, ацетилхолина, ингибируют МАО, ↑ образования нейромедиаторов (блокада калиевых каналов, облегчение деполяризации мембран)
- ◆ ↑ **синтеза белка и мембранных фосфолипидов** за счет ↑ регенерации нейронов, синтеза информационных нейропептидов, обмена фосфолипидов мембран, ↓ катаболизма в головном мозге



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НООТРОПОВ

- ◆ ↑ **мозгового кровотока и гемореологии:**
 - расширение мозговых сосудов
 - улучшение кровотока (зона ишемии), препятствуют развитию отека мозга
 - ↓ агрегации тромбоцитов, тромбообразования, ↑ микроциркуляции
- ◆ **Антиоксидантное действие:** ↓ ПОЛ, защита от деструкции фосфолипидов клеточных мембран ⇒ облегчение фиксации следов памяти
- ◆ ↑ **мнемотропных эффектов нейропептидов памяти** за счет агонизма с рецепторами для нейропептидов памяти (фрагментов АКТГ, вазопрессина, субстанции Р) ⇒ ↑ процесса консолидации (перевода информации в долговременную память)





ФАРМАКОДИНАМИКА НООТРОПОВ

Только при длительном приеме!

- ↑ концентрации внимания, обучаемости, долговременной памяти (при астениях, хроническом утомлении, у детей с дефектами развития, но не у здоровых людей!)
- ↓ восприятие стресса, восстановление интереса к жизни, оптимизма, жизненного тонуса у людей с невротическими состояниями, после стрессовых ситуаций (*стресс-протективное* («дневные») — пирацетам, пикамилон + *противосудорожное* — фенибут, + *умеренное психостимулирующее* — ацефен и др.)
- Церебропротективное, ↑ восстановительных процессов в поврежденном мозге (реабилитация после черепно-мозговых травм, инсультов, интоксикаций алкоголем и другими нейротропными веществами, судорожного статуса, других цереброваскулярных нарушений)
- ↑ общего тонуса и функциональной активности в старших возрастных группах



АДАПТОГЕНЫ

Препараты природного происхождения, оказывающие неспецифичное общетонизирующее действие на функции ЦНС, эндокринную регуляцию, обменные процессы и повышающие адаптацию организма к неблагоприятным условиям



Лимонник
(*Schizandra*)



Элеутерококк
(*Eleutherococcum*)



Женьшень
(*radix Ginseng*)



Левзея
(*Leuzea*)



АДАПТОГЕНЫ

Длительный прием!

- ↑ объем и предел физической работы, ↓ утомление, ↑ выносливость
- ↑ показатели умственной деятельности (кратко- и долгосрочную память, внимание, обучаемость, особенно при утомлении)
- Активируют кору головного мозга, РФ
- Психостимулирующий эффект за счет новообразования энергии (↑ гликолиза, окисления липидов и др.)
- ↑ синтез гликогена в печени и скелетных мышцах
- ↑ синтез ДНК, РНК, белка, мембранных фосфолипидов, процессы регенерации
- ↑ секреторную функцию коры надпочечников, щитовидной железы



ПРИМЕНЕНИЕ АДАПТОГЕНОВ

- ◆ **Астения** — лимонник, левзея, элеутерококк, женьшень
- ◆ **Умеренная гипотензия** — аралия, заманиха, элеутерококк, женьшень
- ◆ **Людям старшего возраста для повышения тонуса и трудоспособности** — лимонник, левзея, элеутерококк, женьшень
- ◆ **Для повышения иммунологической реактивности организма в период эпидемий** — женьшень, элеутерококк, родиола розовая
- ◆ **Здоровым людям для повышения трудоспособности и ускорения адаптации к умственным и физическим нагрузкам** — женьшень, элеутерококк, родиола розовая



Родиола розовая
(*Rhodiola r.*)



АНАЛЕПТИКИ (оживляющие)

(греч. *ana* — движение вверх, *lepticos* — способный воспринимать) — тонизируют дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга

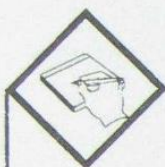
Классификация

- ◆ С преимущественным влиянием на центры жизнеобеспечения (дыхательный и сосудодвигательный центры) — кофеин, бемеград, этимизол
- ◆ Со смешанным механизмом действия — камфора, сульфокамфокаин, кордиамин



ФАРМАКОДИНАМИКА АНАЛЕПТИКОВ

- ◆ ↑ деполяризацию нейронов за счет ↑ проницаемости Na^+ - и Ca^{2+} -каналов
- ◆ ↑ лабильность нервных центров
- ◆ ↓ латентный период рефлексов
- ◆ ↑ расход макроэргов, потребление O_2
- ◆ антагонизм с тормозящими медиаторами ЦНС (бемеград — ГАМК, кофеин — аденозин)
- **активируют угнетенный дыхательный центр** (на короткое время, повтор — судороги!):
 - ✓ ↑ чувствительность к CO_2 , H^+ , рефлексам с каротидных клубочков, хеморецепторов сосудов, легких
 - ✓ учащают и углубляют дыхание, ↑ минутный объем дыхания
- **активируют сосудодвигательный центр:**
 - ↑ тонус артериол и венул, венозный возврат к сердцу, вторично ↑ сердечный выброс (кроме кофеина и камфоры)



ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ АНАЛЕПТИКОВ

- ◆ Асфиксия новорожденных — *этимизол*
- ◆ Коллаптоидные состояния центрального генеза — *кофеин, кордиамин*
- ◆ Преходящие расстройства мозгового кровообращения (обмороки) — *сульфокамфокаин, кофеин*
- ◆ Хроническая гиповентиляция с задержкой CO_2 при заболеваниях легких — *сульфокамфокаин, камфора*
- ◆ «Судорожная» терапия — *бемегрид*
- ◆ Нетяжелые отравления снотворными, барбитуратами и другими депрессантами ЦНС (пробуждающее антинаркотическое действие) — *бемегрид, камфора, кордиамин*



ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Раздел I Введение в специальность	5
Тема 1. Общая фармакология	5
Раздел II Противомикробные и противопаразитарные средства	23
Тема 2. Дезинфицирующие и антисептические средства	23
Химиотерапевтические средства	32
Тема 3. Антибиотики	32
Тема 4. Сульфаниламиды. Противомикробные препараты разной химической структуры	53
Тема 5. Противотуберкулёзные, противосифилитические, противопротозойные, противогельминтозные, противомикозные, противовирусные средства	66
Раздел III Лекарственные средства, влияющие на периферический отдел нервной системы	83
Средства, влияющие на эфферентную иннервацию	83
Тема 6. Холинотропные средства	83
Тема 7. Адренотропные средства	100
Средства, влияющие на афферентную иннервацию	114
Тема 8. Средства, раздражающие и защищающие рецепторы	114
Раздел IV Лекарственные средства, влияющие на центральную нервную систему	136
Тема 9. Средства для наркоза. Алкоголи	136
Тема 10. Снотворные и противосудорожные средства	148
Тема 11. Ненаркотические анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства, жаропонижающие	160
Психотропные средства	175
Тема 12. Психодислептики. Наркотические анальгетики	175
Тема 13. Нейролептики. Транквилизаторы. Психоседативные средства	187
Тема 14. Антидепрессанты. Нормотимики. Психостимуляторы. Актопротекторы. Ноотропы. Адаптогены. Аналептики	202