

**Лекция 7 : Лекарственные средства, влияющие на психическую сферу, процессы мышления и познания (психотропные средства).**

**Фармакология психоаналептиков (психомоторные стимуляторы, антидепрессанты, ноотропные средства) и общих стимуляторов ЦНС (аналептики).**

*Доцент кафедры Фармакологии Бабаева Светлана*

*svetlana.babayeva@amu.edu.az*

**Психомоторные стимуляторы**

Повышают настроение, физическую и умственную работоспособность, временно понижают потребность во сне, взбадривают утомленный организм (допинги)

**Классификация:**

- 1. Производные фенилэтиламина: Амфетамин Декстроамфетамин, Метиламфетамин**
- 2. Производные фенилпиперидина: Метилфенидат, Пемолин, Пипрадол**
- 3. Производные фенилэтилсиднонимина: Мезокарб (сиднокарб)**
- 4. Метилксантины: Кофеин**

Амфетамин аналогичен по структуре эпинефрину и норэпинефрину.

Механизм действия:

- активация релиза (высвобождение) дофамина
- уменьшение его нейронального захвата
- Слабая блокада МАО
- Слабая стимуляция постсинаптических ДА рецепторов

Амфетамин стимулирует восходящую активирующую ретикулярную формацию ствола, лимбическую систему, кору мозга.

Фармакологические эффекты:

- Мощный стимулятор ЦНС
- аналептическое действие (стимулирует дыхательный центр)
- анорексигенное действие (гипоталамус)
- противосудорожное действие (**Petit mal**)

Побочные эффекты: эйфория, активация симпатической нервной системы (тахикардия, тремор, гипертензия, параноидный психоз), лекарственная зависимость ( психическая и физическая), может развиться толерантность. (Обладает малой терапевтической широтой )

Показания к применению : нарколепсия, депрессия, субдепрессия, гиперкинезы, как аналептик при отравлениях наркотическими анальгетиками.

По сравнению с амфетамином **мезокарб:**

- значительно менее токсичен и не проявляет периферического симпатомиметического влияния.

Психостимулирующий эффект развивается постепенно, но он более длителен, не сопровождается эйфорией и двигательным возбуждением

- отсутствуют тахикардия и резкое повышение АД.

После действия препарата больной не испытывает общей слабости и сонливости.

Развития толерантности и зависимости не вызывает. Понижает аппетит.

Улучшает память - ноотропная активность.

- используют при разных видах астений

- применяется при лечении энуреза у детей.

- для снижения явления абстиненции на фоне алкогольной зависимости

«Сигноглутон» содержит сиднокарб и глутаминовую кислоту (возбуждающая аминокислота- усиливает эффекты сиднокарба)

### **Кофеин- растительный препарат, производное ксантинов.**

Механизм действия:

1) блокирует нейрональный захват биогенных аминов

2) ингибирует фосфодиэстеразу и предупреждает переход цАМФ в 5-АМФ;

3) вызывают изменения распределения кальция на уровне внутриклеточных процессов.

4) блокирует аденозиновые  $A_1$  рецепторы (антагонист аденозина)

5) влияет на ГАМК<sub>a</sub> бензодиазепин рецепторный комплекс

Кофеин: -повышает активность коры, в больших - угнетает ее.

В небольших дозах он способствует ускорению процесса мышления

-стимулируют дыхательный, сосудодвигательный центры и центр блуждающего нерва. Это ведет к усилению дыхания (учащение и углубление), повышению АД, брадикардии.

В больших дозах возникает тахикардия и аритмии- преобладают его периферическое действие.

На кровеносные сосуды ксантины действуют миотропно, но это сосудорасширяющее действие кратковременно. Расширяет коронарные сосуды, тонизирует сосуды мозга (эффективность при мигрени), обладает слабым миотропным спазмолитическим действием на гладкомышечные органы (bronхи, желчные пути), увеличивает гликогенолиз, вызывая гипергликемию. Повышает липолиз, освобождает адреналин из мозгового слоя надпочечников. Повышает диурез. Увеличивают об"ем, кислотность и содержание пепсина в желудочном соке. К кофеину развивается привыкание, в большей степени - психическая зависимость - теизм

**Беметил**- психостимулятор- актопротектор (повышают физическую выносливость) - иммуностимулятор.

## Фармакология антидепрессантов.

Используется для лечения депрессии – заболевания, сопровождающегося угнетением психики, мрачным настроением, сохраняющимся длительное время. Генез депрессий неодинаков.

Активизация психической деятельности достигается путём улучшения синаптической передачи.

Классификация:

Средства, угнетающие нейрональный захват моноаминов		Ингибиторы МАО		
Неизбирательно угнетают захват норадреналина и серотонина	Избирательного типа действия		Неизбирательно угнетают МАО-А и МАО-В	Избирательно угнетают МАО-А
	Угнетающие захват серотонина	Угнетающие нейрональный захват норадреналина		
Амитриптилин Имипрамин Венлафаксин Милнафаксин Азафен	флуоксетин пароксетин Тразодон Флувоксамин Сертралин Кломипрамин Ситалопрам	мапротилин дезипрамин Нортриптилин Протриптилин Ребоксетин Атомоксетин Амиксапин	Производные гидразина: Ниаламид трансамин Изокарбоксазид Фенелзин Фенипразин Негидразиновые производные: Транилципромин Паргилин	моклобемид пиразидол Тетриндол Инказан Бефол Сиднофен

Амитриптилин и имипрамин (не применяют с ингибиторами МАО)- являются трициклическими антидепрессантами

Характерно:

-влияние на систему серотонина +++ , норадреналина ++

-медленное развитие эффекта (3-4 недели)

**Имипрамин**- его активный метаболит дезипрамин:

-антидепрессант с модулирующим действием: стимулирующий и седативный эффекты (ликвидация тревоги и страха)

применяют при депрессиях, энурезе, нарколепсии

**Амитриптилин**- нортриптилин его активный метаболит

Антидепрессант с психоседативным (тимолептик)действием, характерен анальгетический эффект.

Побочные эффекты:

-М-холиноблокирующее действие (сухость во рту, нарушение мочеиспускания, тахикардия), у амитриптилина выражено сильнее имизина,  $\alpha$ -адреноблокирующее действие

Венлафаксин- выраженная седация, м-холиноблокирующее действие,

метабоизируется ферментами CYP3A4 CYP2D6

Азафен- трициклический антидепрессант, характерно седативное действие, не обладает холиноблокирующим действием.

### **Блокаторы нейронального захвата серотонина**

#### **Флуоксетин – норфлуоксетин (активный метаболит)**

-по эффективности примерно равен трициклическим антидепрессантам

-блокирует преимущественно захват серотонина

- психостимулирующее действие

-Слабо влияет на мускариновые рецепторы, не влияет на  $\alpha$ -АР, блокирует CYP2D6

-хорошо всасывается при энтеральном введении

-терапевтический эффект развивается через 1-4 неде

Отрицательные черты: нарушение аппетита, диспептические явления, бессонница (возбуждение), повышение тревожности, сексуальные расстройства.

**Флувоксамин** - сильный ингибитор CYP1A2 (метаболизует кофеин и теофиллин). Увеличивает период полужизни кофеина и теофиллина в 6 раз

#### **Пароксетин**

-избирательный ингибитор захвата серотонина ( в 320 раз активнее в отношении серотонина, чем норадреналина, флуоксетин в 20 раз)

-характерна антидепрессивная и анксиолитическая активность

-антидепрессивная активность, чуть больше флуоксетина

-сильный ингибитор CYP2D6

-вводится энтерально 1 раз в сутки

-терапевтический эффект развивается через 1-4 недели

-хорошо переносится

Отрицательные черты: тошнота, сонливость, сухость во рту, головокружение, повышение тревожности.

#### **Мапротилин:**

-антидепрессивная активность примерно равна имипрамину

-избирательно блокирует захват норадреналина

Отрицательные черты: седативный эффект, атропиноподобное действие, судороги, аллергические кожные высыпания

**Дезипрамин**- активный метаболит имипрамина

**Нортиптилин**- активный метаболит amitриптилина

**Атомексетин**- антидепрессант с психостимулирующим компонентом- применяется при синдроме гиперреактивности, связанным с недостаточностью внимания у детей

**Ингибиторы MAO** (гидразиновое производное- ниаламид, негидразиновое производное- паргилин)-действие необратимое и неизбирательное.

#### **Ниаламид**

- психостимулирующий эффект, развивается через 2-3 недели

Отрицательные черты:

-нельзя назначать совместно с антидепрессантами- блокаторами нейронального захвата моноаминов (интервал 2 недели)  
-высокая токсичность (гепатотоксичность – является ингибитором системы митохондриального окисления).

-повышает активность симпатомиметиков (гипертензивный криз, в т.ч. при применении с симпатомиметиками пищевого происхождения – например с тирамином, содержащийся в сыре)

**Избирательные ингибиторы МАО-А**  
действуют обратимо и избирательно.

**Моклобемид и бефол**- производные бензамида  
производное морфолинобензамида (атипичный нейролептик)  
характерно обратимое, непродолжительное действие, умеренная антидепрессивная активность, нейролептическая активность, не так сильно повышает активность симпатомиметиков, хорошо всасывается малотоксичен.

**Сиднофен**- производное фенилсиднонимина, антидепрессант с психостимулирующей активностью (как сиднокарб), ноотропная активность  
Пиразидол - производные индола

- обратимое, непродолжительное действие  
- угнетает также нейрональный захват норадреналина  
- психоседативное и психостимулирующее действие  
- улучшает когнитивные (познавательные) функции- ноотропное действие  
практически не блокирует М-ХР  
побочные эффекты возникают редко принимается внутрь

Различные препараты:

Аминептин- блокирует нейрональный захват дофамина, вызывает развитие десенсibilизации к  $\alpha$ -адренорецепторам, амфетаминоподобное действие, отсутствие кардиотоксичности

Тианептин- производное бензодиазепина, активизирует нейрональный захват серотонина, сильный атипичный антидепрессант, эффект развивается быстро, в отличие от антидепрессантов других, не кардиотоксичен

Миансерин- тетрациклическое производное, блокирует серотониновые, гистаминовые, пресинаптические  $\alpha$ -адренорецепторы (агранулоцитоз)

**Аналептики** - стимуляторы ЦНС общего действия.

Усиливают процесс возбуждения, облегчают межнейронную передачу нервных импульсов, подавляют тормозные механизмы. Классификация:

1. Алкилированные амиды кислот: Никетамид
2. Бициклические кетоны: Камфора
3. Глютаримиды: Бемегрид

- Локализация действия: Коразол, бемегрид, никетамид - центры продолговатого мозга  
Стрихнин- спинной мозг

Кофеин- кора головного мозга

- В токсических дозах аналептики вызывают судороги

Стрихнин- антагонист глицина (блокирует постсинаптические глициновые рецепторы)

Пикротоксин- ГАМК (блокирует ГАМКа рецепторы)

Бемегрид- прямое влияние на центр дыхания, антагонист барбитуратов

Никетамид - прямое и рефлекторное действие

Камфора и кофеин - аналептическое, кардиотоническое действие

Камфора обладает раздражающим действием (прогревающие компрессы), антиагрегантным действием, анестезирующим, антисептическим, муколитическим

Доксапрам- аналептик, обладает непрямой симпатомиметической активностью, обладает самой большой шириной терапевтического действия - Аналептическая активность препаратов: бемегрид ≥ никетамид ≥ камфора

Последовательность уменьшения токсичности: стрихнин, пикротоксин, пентилентетразол, доксапрам

Показание к применению: Легкая степень отравления средствами для наркоза, снотворными наркотического действия, этанолом, асфиксии новорожденных

**НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА** оказывающие специальное влияние на высшие интегративные функции мозга, стимулирующие память, обучение, улучшающие умственную деятельность.

Ноотропы улучшают метаболизм клеток мозга и, прежде всего метаболизм в них глюкозы, кислорода, повышают устойчивость клеток к гипоксии, улучшают кровоснабжение головного мозга, связь между полушариями. Ноотропы повышают память, снижают утомляемость. Но эффекты проявляются постепенно, не сразу после приема..В основе фармакотерапевтического действия ноотропов на молекулярном уровне в условиях патологии лежит благоприятное влияние на нейрометаболизм и энергетику мозга. Поэтому данную группу препаратов называют также психометаболическими стимуляторами. Основные ноотропные средства, применяемые в практике, имитируют метаболические эффекты - аминокислоты (ГАМК), производные ГАМК.

Классификация:

1.Производные пирролидона: Пирацетам, Этирацетам, Анирацетам, Оксирацетам, Дипрацетам

2.Производные диметиламиноэтанола: Меклофеноксат, Адафеноксат, Деманол, Эуклидан

3.Производные ГАМК Аминолон, Пантогам, Пикамилон, Фенибут, Натрия оксипутират, Фенобам

- Пирацетам (ноотропил) является циклическим ГАМК. обладает противосудорожной активностью
- иммуномодулирующее действие

- Применение: при состояниях после сотрясения мозга; у детей с нарушением памяти, внимания, речи - при хроническом лечении наркоманов,

алкоголиков; - у больных после инсульта; - ноотропы показаны при энурезе у детей младшего возраста.

Аминалон - препарат ГАМК. ГАМК - тормозной медиатор, играющий важную роль в обменных процессах нервной ткани. Препарат стимулирует тканевое дыхание, активирует ферменты цикла Кребса, улучшает утилизацию нейронами глюкозы

Показания к применению: сосудистые заболевания головного мозга, умственная отсталость у детей.

Побочные эффекты ноотропов: стимуляция мозга может привести к раздражительности, нарушению сна, настроения, беспокойства у детей, повышению АД, сексуальной возбудимости. Поэтому их используют курсами (по 2-3 недели).