**VII M Ü H A Z İ R Ə**

RUHİ SFERA, TƏFƏKKÜR VƏ İDRAKİ PROSESLƏRƏ TƏSİR GÖSTƏRƏN DƏRMAN MADDƏLƏRİ (PSİXOTROP MADDƏLƏR) MÖVZUSUNDA II MÜHAZİRƏ: PSİXOANALEPTİKLƏRİN (ANTİDEPRESSANTLAR, PSİXOMOTOR STİMULYATORLAR, NOOTROP MADDƏLƏR VƏ ANALEPTİKLƏR) FARMAKOLOGİYASI

Psixofarmakologiyanın 1950-ci illərdə neyroleptiklərin kəşfilə başlayan coşqun inkişafı, qısa bir müddətdə ruhi və emosional sferaya fərqli təsir göstərən yeni-yeni psixo­­aktiv dərman maddələri qrupunun (antidepressantlar, trankvlizatorlar, nootroplar və s.) alınması ilə nəticələndi. Bu dərman qrupları içərisində praktik istifadə nöqteyi-nəzərdən antidepressantlar mühüm yer tutur. Onlar ağır funksional və üzvi-destruktiv xarakterli MSS pozğunluğunun nəticəsi kimi meydana çıxan müxtəlif mənşəli depressiyaların müalicəsində əsas dərman vasitəsi sayılır.

Depressiyalar MSS-nin ağır və müalicəyəyatımsız xəstəliklərindən biri hesab olunur. Adətən, müxtəlif- istər endogen (MSS patologiyalarının nəticəsi kimi), istərsə də, ekzogen (yaşayış şəraiti, ictimai mühit və s.) faktorların kompleks təsirinin nəticəsi kimi meydana çıxır.

Antidepressantlar kəşf olunana qədər depressiyanın müalicəsi yalnız ümumi prinsiplərlə aparılırdı. Bu zaman, əsasən, orqanizmi möhkəmləndirən dərman maddələri (dəmir preparatları, fitin və s.) və sakitləşdirici preparatlardan (bromidlər, pişikotu preparatları, maqnezium sulfat və s.) istifadə olunurdu. Xəstəliyin ağır formalarında isə, “qıcolma terapiyası” tətbiq olunurdu.

Antidepressantların alınma tarixi çox maraqlıdır. 1957-ci ildə izonikotin turşusu hidrozidi törəmələri qrupunun bəzi nümayəndələrinin vərəməleyhinə təsiri öyrənilərkən, müəyyən olundu ki, kimyəvi quruluşca 2-izopropil-1-izonikotinoil-hidrazin olan birləşmə xəstələrdə eyforiya və ümumi oyanıqlıq törədir. Bu maddənin daha geniş tədqiqi göstərdi ki, o, depressiyaların müalicəsində müsbət farmakoterapevtik effekt törədir. Kimyəvi quruluşuna görə bu birləşməyə ipro­niazid adı verildi. Bu preparatla demək olar ki, eyni vaxtda şərti laboratoriya adı G-22355 olan {N-(3-dimetilamin¬propil) birləşmədə də analoji təsir effekti aşkar edildi. Bu maddəyə imipramin (imizin) adı verildi. Beləliklə, psixotrop maddə­lərin tamamilə yeni bir qrupu- antidepressantlar praktik istifadəyə vəsiqə qazandı.

İproniazidin antidepressiv təsiri monoaminoksidaza (MAO) fermentini blokada etməsilə əlaqədardır. MAO-nun bir-birindən fərqli funksiyalar yerinə yetirən iki tipi məlumdur: MAO A və MAO B. Birinci tip ferment seçici olaraq serotonin, NE və normetepinefrini, MAO B isə, beta-feniletilamin və benzilamini dezaminləş­dirir. DA, tiramin və triptaminin dezaminləşməsini isə, MAO-nun hər iki tipi törədir.

İmipramin MAO-nu blokada etmir, lakin iproniazid kimi monoaminlərin sinaptik kontakt sahəsindəki miqdarını artırmaqla, neyromediator sistemləri oyadır. Buna səbəb preparatın, mediatorların intraneyronal udulmasını blokada etməsidir. Kimyəvi quruluşca imipraminin trisiklik birləşmə olmasını nəzərə alaraq, sonralar sintez olunan və molekullarında müvafiq nüvəni saxlayan analoji təsirli birləşmələrə trisiklik antidepressantlar adı verildi. Uzun illər bu iki qrup dərman maddələri antidepressantların “tipik” nümayəndələri hesab olunurdu. 196O-cı illərin sonunda əvvəlki preparatlardan farmakoterapevtik təsir spektri və kimyəvi quruluşuna görə fərqlənən yeni-yeni antidepressantların alınması və klinikaya tətbiqilə nəticələndi. Paralel olaraq, iproniazid və onun analoqlarının təsir mexanizminin daha dərindən öyrənilməsi göstərdi ki, onlar MAO-nun qeyri-seçici inhibitorlarıdır. Bu maddələr fermentin gerdönməz blokadasını törədir. Ona görə də, bu preparatların təyini əksər hallarda ciddi əlavə effektlərin meydana çıxmasına səbəb olur. Digər tərəfdən, MAO-nun inhibitorları yüksək toksikliyə malik preparatlar olduğundan qaraciyər və s. visseral orqanlara dağıdıcı təsir göstərir. Odur ki, MAO-nu blokada edən antidepressantların bütün ilk alınan nümayəndələri, iproniazid də daxil olmaqla, dərman maddələri sırasından çıxarılmışdır. Hazırda bu sıranın yeganə nümayəndəsi kimi təkcə nialamiddən, özü də çox məhdud hallarda istifadə olunur.

“Tipik”- trisiklik antidepressantların yaxın illərə qədər istifadə olunan əsas nümayəndələri imizin və amitriptilin idi. Son vaxtlar isə bu sıradan daha çox hallarda üstünlük azafen və flüasizin kimi yeni preparatlara verilir. MAO-nun blokatorlarına nisbətən bu qrup antidepressantlar daha az toksikidir. Bu da onların klinik istifadə imkanlarını genişləndirir.

Antidepressantların aşağıdıkı təsnifatından istifadə olunur:

1. Monoaminoksidazanın (MAO) inhibitorları qrupundan olan antidepressantlar.

a) MAO A və MAO B-nun qeyri-seçici və geridönməz blokadasını törədən maddələr

a1) Hidrazin törəmələri və orqanizmdə hidrazin törəmələrinə çevrilərək təsir göstərən maddələr

Nialamid, İzokarboksazid, Fenelzin, Feniprazin

a2) Qeyri-hidrazin törəmələri qrupu

Tranilsipromin, Pargilin

b) MAO A-nun seçici və geridönən blokadasını törədən maddələr

Pirazidol, Tetrindol, İnkazan, Befol, Moklobemid, Sidnofen

2. Monoaminlərin əks neyronal udulmasını blokada edən antidepressantlar

a) Norepinefrin və serotoninin əks neyronal udulmasını blokada edən maddələr

İmipramin, Amitriptilin, Venlafaksin, Milnaspinan

b) Serotoninin əks neyronal udulmasını blokada edən maddələr

Trazodon, Fluoksetin, Fluvoksamin, Sertralin, Paroksetin, Klomipramin (Xlorimipramin), Sitalopram

c) Norepinefrinin əks neyronal udulmasını blokada edən maddələr

Dezipramin, Nortriptilin, Protriptilin, Reboksetin, Atomeksetin, Amoksapin, Maprotilin

d) Dofaminin əks neyronal udulmasını blokada edən maddələr

Amineptin

3. MAO-nun aktivliyinə və monoaminlərin əks neyronal udulmasına təsir göstərməyən antidepressantlar (“Atipik” antidepressantlar)

Tianeptin, Mianserin

Antidepressantlar qrupunun klassik və daha yaxşı öyrənilmiş nümayəndə­lə­rindən biri nialamiddir. Kimyəvi quruluşca izonikotin turşusu hidrozidi törəmələri qrupunun nümayəndəsidir. Psixiatriya praktikasında yorğunluq, əzginlik, laqeyid­lik, təşəbbüssüzlük, habelə involyusion və nevrotik pozğunluqlarla keçən depres­siya­ların müxəlif nozoloji formalarının müalicəsi zamanı istifadə edilir. Hidrazin törəmələri qrupunun izokarboksazid, fenelzin və feniprazin kimi nümayəndələri də təsir mexanizmi və istifadə imkanları nialamiddən fərqlənmir.

Qeyri-hidrazin törəmələri qrupunun nümayəndələrinin hepatotoksik təsiri daha zəifdir və daha az hallarda amfetaminəbənzər psixomotor oyanıqlıq törədir. Lakin bu preparatlar daha çox hallarda hipertenziv reaksiya və intrakranial qanaxma (beyinə qansızma) töədir.

Pirazidol, kimyəvi quruluşca tetrasiklik birləşmə olub, indol törəməsidir. Seçici olaraq MAO A-nın qısamüddətli və geridönən blokadasını törədir. Onun təsir spektrində baş beyinin dərketmə (koqnitiv) funksiyalarını yaxşılaşdırmaq, başqa sözlə, nootrop komponent vardır. Psixomotor ləngimə, gərginlik-sayıqlama, ipoxondrik və nevrozabənzər simptomlarla keçən depressiyalarda, habelə manikal-depressiv psixozlarda, affektiv pozğunluqlarla keçən şizofreniyada istifadə olunur.

Tetrindol və inkazan pirazidola oxşar kimyəvi quruluşlu birləşmələrdir. MAO A-nın digər blokatorları befol və moklobemid kimyəvi quruluşca benzamid törəməsidir. Müxtəlif mənşəli depressiyaların müalicəsində istifadə olunur.

Sidnofen kimyəvi quruluşca fenilalkilsidnonimin törəməsidir. Nevrozlar, neyroinfeksiyalar, endokrin vəzlərin xəstəliyi (hipotireoz, Addisonizm və s.) zamanı meydana çıxan adinamiya, apatiya, əzginlik və s. kimi depressiv sindromları aradan qaldırmaq, habelə sadə depressiyaları müalicə etmək üçün istifadə edilir. Təsir spektrinə görə o stimuləedici komponentə malik “yüngül” antidepressant hesab olunur.

Monoaminlərin neyronal udulmasına təsir göstərən trisiklik antidepressantların ilk öyrənilmiş və klassik nümayəndəsi imipramindir. Yüksək antidepressiv təsirə malikdir. Müxtəlif etiologiyalı, ilk növbədə ideator və motor pozğunluqla keçən astenodepressiv hallarda, endogen mənşəli, o cümlədən klimakterik və reaktiv depressiyalarda, psixopatiya, nevroz və alkoqolizm fonunda baş verən depressiv vəziyyətlərdə bu gün də əsas dərman vasitəsi hesab olunur. Təsir spektrində stimuləedici komponent olduğuna görə, müalicə müddətində preparatın ancaq günün birinci yarısı təyin edilməsi məsləhət görülür.

Amitriptilin kimyəvi quruluşuna görə imipraminə oxşar preparatdır. Ondan fərqli olaraq güclü sedativ təsirə malikdir, əsasən, endogen depressiyaların müalicəsində istifadə olunur. Kardiotoksik effekti imipraminə bərabər, antixolinergik təsiri ondan güclüdür.

Venlafaksin depressiya xəstəliyinin müxtəlif formalarında təyin olunur. Daha çox hallarda ürəkbulanma və başgicəllənmə kimi əlavə effektlər törədir. Preparatın yüksək dozalarda təyini qan təzyiqini artıra bilər.

Milnaspinan potensial aktiv antidepressantdır. Depressiyanın müalicəsində gündə 2 dəfə, hər dəfə 50 mq dozalarda oral yolla təyin edilir. Əsas əlavə effektləri başgicəllənmə, temperaturun yüksəlməsi və kəskin tərləmədir. Serotonin sindromu törədə bilər.

Azafen xolinoblokadaedici aktivliyə malik deyildir. Bu da onu antixolinergik təsirə malik olan antidepressantların istifadəsi əks göstəriş sayılan qlaukoma və s. kimi xəstəlikləri olan şəxslərə də təyin etməyə imkan verir. Yüngül və orta ağır depressiyalarda istifadə olunur.

Trazodon, fluoksetin, fluvoksamin, sertralin, paroksetin, klomipramin və sitalopram kimi preparatlar seçici olaraq serotoninin əks neyronal udulmasını blokada edir. Antidepressiv təsir effektlərində prinsipial fərqlilik yoxdur. Müxtəlif mənşəli depressiyaların müalicə bə profilaktikasında istifadə olunurlar.

Amineptin quruluşuna görə trisiklik antidepressantlara oxşar birləşmədir. Dofaminin əks neyronal udulmasını blokada edir. Norepinefrin- və serotoninergik mexanizmlərə birbaşa təsir göstərmir. Kardiotoksik təsiri yoxdur, xolinoblo-kadaedici aktivliyi zəifdir. Hepatik pozğunluq (məs. sarılıq), artralgiya və temperaturun yüksəlməsi kimi arzuolunmaz əlavə effektlər törədə bilər.

Tianeptin beyində serotoninin əks neyronal udulmasını blokada etmir, əksinə sürətləndirir. Odur ki, atipik antidep¬ressant hesab olunur. Trisiklik antidepres­sant­lardan əsas üstünlüyü kardiovaskulyar sistemə arzuolunmaz əlavə təsirinin zəif olmasıdır. Əsas əlavə effekti mədə-bağırsaq pozğunluğu (ürək bulanma, qusma, dispepsiya) və sedativ effekt törətməsidir.

Mianserinin antidepressiv təsiri presinaptik adrenoreseptorlara blokadaedici təsirinin nəticəsi kimi NE-nin presinaptik ifrazının sürətlənməsilə izah olunur. Antidepressiv təsiri antidepressantların klassik nümayəndələrilə müqayisədə fərqli mexanizmlə icra olunduğuna görə, tianeptin kimi atipik antidepressant hesab olunur. Kardiotoksik təsiri yoxdur. Aplastik anemiya və aqranulositoz kimi ciddi pozğunluq və allergik reaksiya törətdiyinə görə, praktik dəyəri yüksək qiymətləndirilmir və geniş istifadə olunmur.

Psixomotor stimulyatorlar

Bu qrupdan olan maddələri psixotoniklər, psixoanaleptiklər, psixoenergetik maddələr, psixomotor stimulyatorlar və s. adlarla da adlandırırlar. Onlar yorğunluq hissini aradan qaldırır, fiziki iş qabiliyyətini artırır və hərəki aktivliyin dozadan asılı stimulyasiyasını törədir. Paralel olaraq, ruhi sferanın oyanmasının nəticəsi kimi inteqrativ və zehni fəaliyyətin yaxşılaşması, əhval-ruhiyyənin yüksəlməsi, xarici qıcıqların dərk olunması və onlara qarşı cavab reaksiyasının tezləşməsi müşahidə olunur. Təsir mexanizmləri katexolaminergik (NE- və dofaminergik) sistemin stimulə edilməsilə əlaqədardır. Qeyri-düz təsirli simpatomimetik olduğuna görə, katexolaminlərin presinaptik ifrazını sürətləndirmək yolu ilə bu sistemi aktivləşdirirlər. Başqa sözlə, psixostimulyatorların psixostimuləedici təsiri yalnız orqanizmin endogen mediator ehtiyatı hesabına baş verir. Odur ki, bu preparatların uzunmüddətli qəbulu orqanizmin tədricən tükənməsini xarakterizə edən əks effektin (yorğunluq, süstlük və s.) meydana çıxmasına səbəb ola bilər. Odur ki, psixostimulyatorların, hətta, birdəfəlik qəbulundan sonra, endogen mediator ehtiyatının bərpa olunması üçün növbəti gün mütləq yaxşı istirahət etmək lazımdır. Psixostimulyatorları günün birinci yarısında təyin etmək lazımdır ki, onlar yuxu ritminin baş verməsi və normal fizioloji gedişini pozmasın.

Kimyəvi quruluşuna görə psixomotor stimulyatorlar aşağıdakı qruplara bölünür:

1. Feniletilamin törəmələri

Amfetamin (Fenamin), Dekstroamfetamin, Metilamfetamin (Metamfetamin)

2. Fenilpiperidin törəmələri

Metilfenidat (Meridil), Pemolin, Pipradol

3. Feniletilsidnonimin törəmələri

Mezokarb (Sidnokarb)

4. Metilksantinlər qrupu

Kofein

Psixomotor stimulyatorların daha yaxşı öyrənilmiş, tipik və klassik nümayəndəsi amfetamindir. Ona xas olan farmakoloji xüsusiyyətlər bu qrupun oxşar kimyəvi quruluşa malik olan digər nümayəndələrində də vardır. Odur ki, bu maddələri çox vaxt amfetaminlər adlandırırlar.

Amfetaminin təsir mexanizmində həlledici rolu baş beyinin dofaminergik neyromediator sistemi oynayır. O, aktivləşdirici retikulyar formasiya (rostal hissə), limbik sistem, beyin qabığı və baş beyinin bütün əsas dofaminergik yollarına oyandırıcı təsir göstərir. Amfetamin psixostimulyatorların əksər nümayəndəsi kimi qeyri-düz təsirli adrenomimetikdir. O, həmçinin, MAO-nun zəif blokadası və postsinaptik DA reseptorlarının birbaşa zəif stimulyasiyasını da törədir.

Amfetamin insanlarda psixi fəaliyyəti stimulə edir, eyforiya törədir. Yorğunluğu aradan qaldırır, hərəki fəliyyəti artırır, düşüncəni, diqqət və zehni fəaliyyəti yaşılaşdırıır. Terapevtik dozalarda tənəffüsə stimuləedici təsir göstərir. Qadağan olunmasına baxmayaraq, fiziki fəaliyyəti artırdığı, psixomotor testlərdə reaksiya surətini qısaltdığı üçün, idman yarışlarında (atletik, qaçış və s.), bəzən, dopinq kimi istifadə olunur.

Amfetaminin terapevtik genişliyi çox qısadır. Odur ki, preparatın təyini zamanı dozalanmanın pozulması tez-tez arzuolunmaz ciddi əlavə effektlərin- narahatlıq, oyanıqlıq, yuxusuzluq (yuxuya getmənin çətinləşməsi), taxikardiya, aritmiya, qan təzyiqinin yüksəlməsi, tremor, ataksiya, ağır hallarda isə halyusinasiyalarla müşahidə olunan kəskin psixoz halının meydana çıxmasına səbəb ola bilər. Amfetaminin təsir spektrində periferik adrenomimetik effektin olması da preparatın arzuolunmaz əlavə effekti hesab olunur. Uzunmüddətli qəbulda öyrəşmə, psixi və fiziki dərman asılılığı törədə bilir.

Kəskin oyanma ilə müşahidə olunan ciddi əlavə və toksiki effektlər törətməsi 1945-ci ildə müəyyən olunan amfetamindən, 1967-ci ildən sonra praktiki olaraq psixomotor stimulyator kimi istifadə olunmur. Dünyanın bəzi ölkələri, o cümlədən Bizim ölkəmizdə amfetaminin istifadəsi 1976-cı ildən qadağan edilmişdir. Hazırda ondan istifadə (narkolepsiyanın müəyyən formaları, depressiya, subdepressiya və hiperkinezlərdə) yalnız tövsiyə xarakteri daşıyır. Buna baxmayaraq, bəzi xüsusi hallarda (məs. fiziki və zehni fəaliyyətin qısa müddətli yüksəldilməsi tələb olunan ekstremal vəziyyətlərdə- hərbi işlərdə, kosmonavtikada və s.) həyati əhəmiyyətli maddələr sırasına aid edilir (məs. kosmonavt və astronavtların aptekinə daxil edilən əsas dərman maddələrindən biridir).

Tibbi məqsədlərlə və yalnız mütəxəssis nəzarəti altında bu preparatlardan, aşağıdakı hallarda istifadə oluna bilər:

1. Anoreksigen maddə kimi.

2) Narkolepsiya (patoloji yuxululuq) zamanı.

3) Diqqət çatışmazlığı hiperaktivlik sindromu (DÇHS) zamanı (attention deficit hyperactivity disorder- ADHD). Bu hal, məktəb yaşlı uşaqlarda, xüsusən, onların həddən artıq zehni gərginliklə yüklənməsi zamanı müşahidə olunur.

4) Epilepsiyanın bəzi formaları, eləcə də Parkinson xəstəliyi zamanı yardımçı dərman vasitəsi kimi.

Amfetaminlərdən MSS-nə depressiv təsir göstərən dərmanlarla zəhərlən¬mələr zamanı analeptik kimi də istifadə oluna bilir.

Amfetaminlərə-bənzəyən maddələr içərisində yeni preparatlar olan atomeksetin və modafinilin praktik istifadə imkanları daha yüksək qiymətləndirilir. Atomeksetinin farmakoloji xüsusiyyəti və təsir mexanizmi demək olar ki, amfetaminə oxşardır. Ondan, əsasən, diqqət zəifliyi, uşaqlarda isə DÇHS zamanı istifadə olunur.

İştahanın azalması, ağızda quruluq, qusma, qəbizlik, yuxu pozğunluğu, midriaz, taxikardiya, qan təzyiqinin yüksəlməsi, tərləmə, tremor, qarabasmalar, seksual pozğunluq və s. kimi əlavə effektlər törədə bilər.

Modafinil psixostimulyator kimi farmakoloji xüsusiyyətlərinə görə amfetaminə qismən bənzəyən preparatdır. Onun təyini əhval-ruhiyyəni yaxşılaşdırır, fiziki və zehni fəaliyyəti stimulə edir, yuxusuzluğa qarşı dözümlülüyü artırır. Ondan, əsasən, yuxu və gümrahlıq simptomokompleksinə dərman müdaxiləsi zərurəti yarandığı hallarda istifadə olunur. Belə hesab edirlər ki, modafinil hipotalamusda oyanıqlıq və yuxu siklinin tənzimi mexanizminə təsir göstərir; xüsusən, ventro-lateral preoptik nüvədə yuxunun baş verməsinə səbəb olan neyronları, norepinef-rinin geri udulmasını blokada etmək yolu ilə süstləşdirir. Müxtəlif etiologiyalaı yuxu pozğunluqları (apnoe/hipoapnoe obstruktiv yuxu sindromu və s.), eləcə də sağlam şəxslərdə gecə yuxusunun qarşısının alınması zərurəti yarandığı hallarda istifadə olunur. Amfetaminlərdən fərqli olaraq kardiovaskulyar sistemə təsir göstərmir, lakin təkrari qəbulda psixi və fiziki asılılıq törədə bilir.

Psixostimulyatorların yeni və perspektiv nümayəndələrindən biri sidnokarb hesab olunur. Bu preparatın ÜST tərəfindən qəbul olunmuş adı mezokarbdır. O, amfetamindən fərqli olaraq mezolimbik dofaminergik sistemə qarşı selektivlik göstərir. Odur ki, psixostimuləedici təsiri amfetamindən fərqli olaraq tədricən başlayır, terapevtik dozalarda kəskin psixi və hərəki pozğunluqlar, eyforiya və oyanıqlıq halı ilə müşahidə olunmur. Onda periferik simpatomimetik təsir yoxdur. Ən zəruri və çox az sayda dərman maddələrindən biri kimi kosmonavtların aptekinə daxil edilmişdir. Apatiya, fiziki və zehni yorğunluq, nevrasteniya, psixasteniya, adinamik və astenik tipli nevrastenik depressiyalarda, genezindən asılı olmayaraq bütün depressiyaların sağalma dövründə, katatonik pozğunluqlarla keçən şizofreniyada, eləcə də xəstəliyin müalicəyəyatımsız xronik formalarında, habelə kiçik epilepsiya tutmaları zamanı da yüksək terapevtik effektinə törədir. Puperant və prepuperant yaş dövründə olan məktəblilər arasında tez-tez baş verən məktəbli nevrozunda, bəzi uşaqlarda müşahidə edilən zehni gerilik zamanı, eləcə də ensefalopatiya və enurez (gecələr sidik saxlamamaq) zamanı da terapevtik effekti yüksək qiymətləndirilir.

Praktik təbabətdə istər öyrənilməsi və istərsə də istifadəsinə görə ən qədim psixomotor stimulyator kofein hesab olunur. O, çay yarpağı, kofe, kakao və kola bitkilərinin tərkibinə daxil olan alkoloiddir. Kimyəvi quruluşca trimetilksantindir.

Kofein çox mürəkkəb və incə neyrokimyəvi təsir mexanizminə malik prepa­ratdır. Psixostimuləedici təsiri, biogen aminlərin intraneyronal udulmasının blokadası ilə əlaqədardır. O, həmçinin adenozin və QAYTA/benzodiazepin reseptor kompleksilə də əlaqəyə girir. Kofein bəlkə də yeganə psixotrop maddədir ki, farmakoloji təsiri orqanizmin funksional vəziyyəti, mediatorların konkret şəraitdəki bioloji fəallığı, fərdin konstitusional sinir tipi və bir sıra digər ekzo- və endogen faktorların məcmuindən asılıdır. Buna görə də, kofein normal qan təzyiqinə praktiki olaraq təsir göstərmir, lakin düşmüş qan təzyiqini normallaşdırır, miqren tutmalarında müsbət təsir göstərir, bradikardiya və ya taxikardiya törədə bilir. Adi halda koronar qan damarlarını genişləndirir, baş beyin damarlarını tonuslandırır, saya əzələli orqanlara (bronx, öd yolları) spazmolitik təsir göstərir, skelet əzələlərinin tonusunu yüksəldir, mədə vəzlərinin sekresiyasını gücləndirir.

Nootrop maddələr

Nootropların ilk nümayəndəsi pirasetam 1970-ci ilin axırlarında Giurgea və Skondia tərəfindən sintez olunmuşdur. Pirasetamın baş beyinin inteqrativ funksiyasına spesifik aktivləşdirici təsir göstərdiyinə görə, Giurgea pirasetam və ona oxşar təsirli maddələrin nootroplar (noos- düşüncə, idrak deməkdir) adlandı-rılmasını təklif etdi. Tibbdə istifadəyə tövsiyə olunduğu ilk dövrlərdə ÜST ekspertləri nootrop maddələri baş beyinin inteqrativ və koqnitiv (dərketmə) funksiyasını stimulə edən, yaddaş və zehni fəaliyyəti yaxşılaşdıran, müxtəlif aqressiv faktorlara (stress, hipoksiya, travma, alkoqol və s.) qarşı beyinin dözümlülüyünü artıran, eləcə də müxtəlif ekstremal vəziyyətlərdə (temperaturun kəskin dəyişməsi, sualtı işlər, kosmik fəzada tədqiqatlar və s.) orqanizmin rezistentliyini (dözümlülüyünü) yüksəldən dərman qrupu kimi qiymətləndirirdilər. Sonrakı tədqiqatlar bu preparatların təsirinin xüsusən, patologiyalar (müxtəlif mənşəli yaddaş və koqnitiv pozğunluqlar) zamanı meydana çıxdığını sübut etdi. Odur ki, son zamanlar nootroplara baş beyinin pozulmuş minestik və idrakı funksiyalarını bərpa edən, nevroloji defisiti azaldan və orqanizmin ekstremal təsirlərə qarşı dözümlülüyünü artıran maddələr qrupu kimi baxırlar.

Bu preparatlarda güclü psixostimuləedici və ya sedativ təsir komponenti yoxdur, beyinin bioelektrik aktivliyində spesifik dəyişikliklər törətmir; lakin mərkəzi neyronlarda sinir impulslarının ötürülməsini stimulə edir, beyin yarım-kürələri arasında informasiya əlaqəsini yaxşılaşdırır; baş beyində metabolitik və bioenergetik prosesləri gücləndirir; anaerob prosesləri və qan təminatını yüksəltməklə, beyinin hipoksiyaya qarşı dözümlülüyünü artırır və membranstimuləedici təsir göstərir. Nootropların təsiri fonunda sinir hüceyrələrində zülal və RNT sintezi sürətlənir, qlükozanın utilizasiyası yaxşılaşır, ATF-nin sintezi güclənir.

Nootropların təsir mexanizmində aminturşu mediatorları, ilk növbədə QAYT, qlutamat və aspartat sistemləri mühüm rol oynayır. Bununla yanaşı, nootrop aktivliyin meydana çıxmasında monoaminergik (xüsusən, serotoninergik) və xolinergik sistemlər, sinir hüceyrəsi membranı səviyyəsində ion mübadiləsi və Na+-K+-ATF-azanın fəliyyətində törənən dəyişikliklər, eləcə də, bu preparatların antiradikal və membranstabilləşdirici təsiri də əhəmiyyətli rol oynayır.

Geniş təsir spektri və istifadə imkanları olan nootroplardan hazırda müxtəlif mənşəli intellektual, mnestik və nitq pozğunluğu, beyin damarlarının aterosklerozu və beyin qan dövranı pozğunluğu, travma və intoksikasiyalar zamanı meydana çıxan komatoz və subkomatoz hallarda istifadə olunur. Onlar, həmçinin, kəskin və xronik alkoqolizm, baş beyinin degenerativ gedişli patologiyaları, o cümlədən demensiya və Alzheymer xəstəliyi zamanı da effektiv müalicə vasitəsi sayılır. Müxtəlif mənşəli nevrotik və astenoadinamik gedişli depressiyalar, adinamiya və astenik pozğunluqlarla müşahidə olunan ruhi patologiyalarda da nootroplardan geniş istifadə olunur.

Nootroplar qrupunun əsas nümayəndəsi pirasetam, onun analoq və homoloqları (etirasetam, oksirasetam, anirasetam, diprasetam və s.) olsa da, bu sıraya, həmçinin, QAYT-ın törəmələri hesab olunan aminalon, natrium oksibutirat, pantoqam, fenibut, pikamilon və s. kimi preparatlar da aid edilir. Odur ki, nootroplar şərti olaraq aşağıdakı qruplara bölünür:

1. Pirrolidon törəmələri

Pirasetam, Etirasetam, Anirasetam, Oksirasetam, Diprasetam

2. Dimetilaminetanol törəmələri

Meklofenoksat, Adafenoksat, Demanol, Euklidan

3. QAYT-ın törəmələri

Aminalon, Pantoqam, Pikamilon, Fenibut, Natrium oksibutirat, Fenobam

Nootroplar qrupunun bütün nümayəndələri aralarındakı bəzi prinsipial əhəmiyyət kəsb etməyən fərqlər nəzərə alınmazsa, istər təsir mexanizmi, istərsə də istifadə olunduğu xəstəlik və patoloji proseslərə görə pirasetama uyğun preparatlardr.

Analeptiklər

Analeptiklərdən tibbdə, əsasən, tənəffüs mərkəzini oyatmaq məqsədilə istifadə edilir. Analeptik adı da (yunanca analeptikos- bərpaedən, möhkəmləndirən, qüvvətləndirən deməkdir) onlara bu xüsusiyyətinə, yəni süstləşmiş (inhibə olunmuş) tənəffüs mərkəzini stimulə etdiyi və tənəffüsü sürətləndirdiyinə görə verilmişdir. Bu qrupun bütün nümayəndələri MSS-nə (baş və onurğa beyinə) ümumi stimuləedici təsir göstərir və yüksək dozalarda qıcolma törədir. Odur ki, onları çox vaxt baş beyinin ümumi stimulyatorları və ya qıcolma törədən maddələr də adlandırırlar. Analeptiklərin baş və ya onurğa beyininə göstərdikləri stimuləedici təsirinin əsasında, ya sinir impulslarının neyronlararası (sinaptik) ötürülməsinin yaxşılaşması və bunun nəticəsi kimi oyanma proseslərinin qüvvət­lən­məsi, ya da ki, tormozlanma prosesinin süstləşməsi durur. Başqa sözlə desək, analeptiklər MSS neyronlarını ya birbaşa, ya da disinhibisiya (movcud tormoz­lamanın qarşısının alınması və ya inhibə olunması) törətmək yolu ilə stimulə edir.

Təsirlərinin lokalizasiya prinsipinə görə, bu qrupun bəzi nümayəndələri daha çox baş beyin (məs. kamfora, niketamid), digərləri (məs. strixnin) isə, onurğu beyin strukturlarına qarşı tropluq göstərir. Odur ki, yüksək dozalarda analeptiklərin ayrı-ayrı nümayəndələrinin törətdiyi qıcolma tutmaları bilavasitə müvafiq preparatların təsir mexanizmindən asılı olmaqla, fərqli xarakter daşıyır. Məsələn, təsir mexanizmində həlledici rolu baş beyin strukturları oynayan preparatlar, əsasən, klonik (ayrı-ayrı əzələ qrupla¬rının cəngolması), onurğa beyininə təsir göstərən preparatlar isə, bir qayda olaraq tonik (tetanik) qıcolmalar törədir. Birinci qrupa daxil olan preparatlar çox yüksək dozalarda, həmçinin, klonik-tonik tipli qarışıq qıcolmalar da törədə bilir.

Analeptiklərin terapevtik dəyəri tənəffüs mərkəzini stimulə edən dozaları ilə qıclıq törədən minimal dozaları arasındakı diapazona görə qiymətləndirilir.

Tibbdə analeptiklərdən, əsasən, tənəffüs mərkəzinə təsirləri əsas götürülməklə (tənəffüsün zəifləməsi, asfiksiya zamanı, yuxugətirici preparatlar, analgetiklər və MSS-nə tormozlayıcı təsir göstərən digər maddələrlə yüngül zəhərlənmələrdə və s.) istifadə olunur. Bu preparatların təyini damarların ümumi periferik müqaviməti artıra, qan təzyiqini yüksəldə bilir. Odur ki, bu preparatlar damar tonusunun aşağı düşməsi, kəskin və xronik qan dövranı pozğunluğu, cərrahi müdaxilə və cərrahiyyə əməliyyatından sonrakı dövrlərdə baş verə biləcək şok zamanı və s. hallarda da təyin edilir.

Yaxın keçmişə qədər analeptiklərin, əsasən, aşağıdakı kimyəvi qruplardan olan nümayəndələrindən istifadə olunurdu:

1) Alkilləşmiş turşu amidləri

Niketamid (Kordiamin)

2) Bisiklik ketonlar

Kamfora

3) Qlyutarimidlər

Bemeqrid

Analeptik kimi tənəffüsün blokadası ilə müşahidə olunan patologiyalar zamanı geniş istifadə olunan preparatlardan biri bemeqriddir. O, yuxugətirici maddələrin (xüsusən, barbituratların) aktiv antaqonisti hesab olunur. Preparatın uşaqlara təyini zamanı, dozası, böyük adamların orta bədən çəkisinin uşaqların bədən çəkisinə olan nisbətində azaldılır. Bemeqriddən istifadə zamanı dozalanmanın pozulması öyümə, qusma, əzələ səyrimələri və qıcolma tutmaları kimi arzuolunmaz əlamətlərin meydana çıxmasına səbəb ola bilər. Psixomotor oyanıqlıq zamanı preparatın istifadəsi əks göstərişdir.

Son vaxtlar analeptik kimi daha çox hallarda doksapram preparatından istifadə olunur. Onun farmakoloji xüsusiyyətləri amfetaminlər qrupundan olan preparatlara bənzəyir. Bu preparatlar kimi qeyri-düz təsirli simpatomimetik effektlər (məs. qan təzyiqini yüksəldir və s.) törədir. Qan təzyiqinin yüksəlməsində təkcə periferik mexanizmlər deyil, həm də mərkəzi mexanizmlər iştirak edir. Analeptiklər içərisində terapevtik genişliyi (tənəffüs mərkəzini stimulə edən dozası ilə qıclıq törədən dozası arasındakı diapazon) ən böyük olan preparatdır. Odur ki, bu sıranın ən təhlükəsiz nümayəndəsi sayılır. Birdəfəlik v/d (yavaş sürətlə) inyeksiya fonunda (0,5-2 mq/kq dozalarda) tənəffüs mərkəzinin cəmi 5-10 dəqiqəyə qədər davam edən stimulyasiyasını törədir. Odur ki, əsasən, v/d infuziya şəklində təyin olunur. Bu məqsədlə müalicənin başlanğıcından effekt alınana qədər 5 mq/dəqiqə sürətilə təyin edilir; sonra inyeksiya sürəti 1-3 mq/dəqiqəyə qədər azaldılır. Preparatın maksimal istifadə dozası 300 mq-dır. Daha çox hallarda benzodiazepinlər, barbituratlar, etil spirti və digər, MSS-nə blokadaedici təsir göstərən dərman maddələrinin yüksək dozaları fonunda törənən zəhərlənmələr zamanı istifadə olunur.