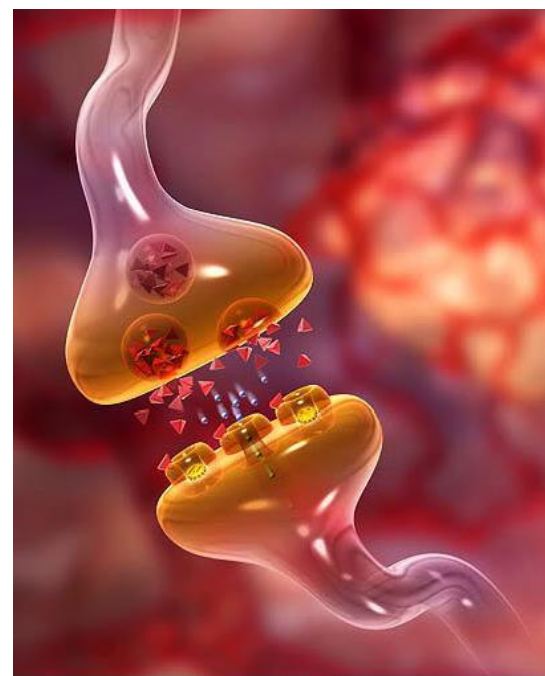




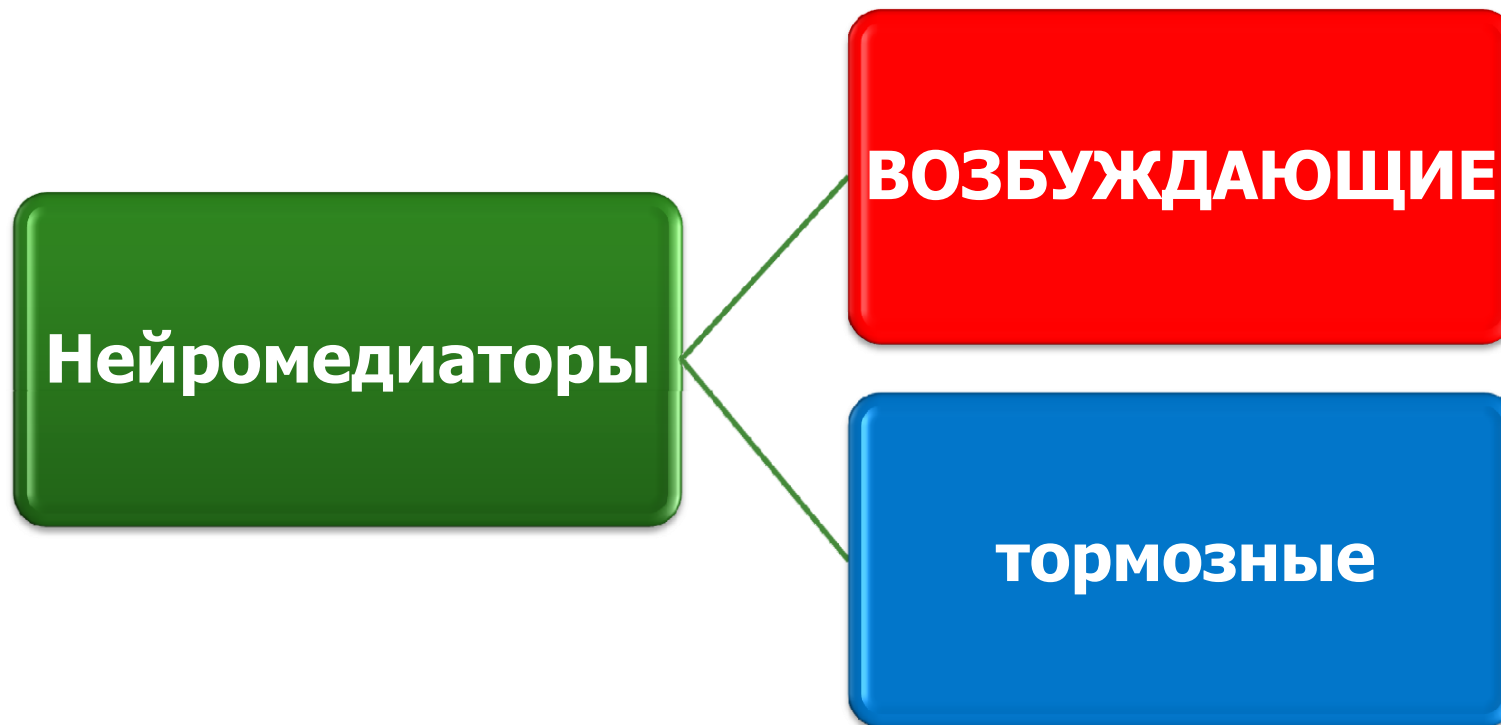
**Введение в фармакологию ЦНС.
Снотворные. Нейролептики.
Транквилизаторы. Антидепрессанты.
Противоэпилептические препараты.
Противопаркинсонические средства.**

ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАКОЛОГИЮ ЦНС



Нейромедиаторы

- это вещества, образующиеся в пресинаптических нервных окончаниях,
- хранящиеся там в особых везикулах,
- выделяющиеся из нервных окончаний под действием нервного импульса в синапс,
- связывающиеся со специфическим рецептором на постсинаптической мембране и
- имеющие механизмы для быстрого удаления медиаторов из синаптической щели.



Основные нейромедиаторы ЦНС

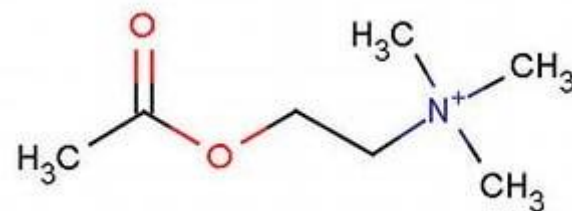
Аминокислоты

Медиатор	Типы рецепторов
ГАМК	GABA _A
	GABA _B
Глутамат, аспартат	AMPA
	NMDA

← Главный тормозный нейромедиатор

← Главный Возбуждающий нейромедиатор

Ацетилхолин



Медиатор	Типы рецепторов
Ацетилхолин	M ₁₋₅
	N _n , N _m

Биогенные амины

Медиатор	Типы рецепторов
Норадреналин	α_{1A-D}
	α_{2A-C}
	β_1 β_2 β_3
Дофамин	$D_1 - D_5$

Биогенные амины

Медиатор	Типы рецепторов
Гистамин	H ₁
	H ₂
	H ₃
Серотонин	5-HT _{1A-F}
	5-HT _{2A-C}
	5-HT ₃
	5-HT ₄₋₇

Пептиды

Медиатор	Типы рецепторов
Вазопрессин	V1 _{1A,B}
	V2
Тахикинины	NK1
	NK2
	NK3
Холецистокин ин	ССК ₁
	ССК ₂

Пептиды

Медиатор	Типы рецепторов
Нейропептид Y	Y1, Y2, Y4-6
Опиоидные пептиды	?
	?
	?
Соматостатин	Sst ₁
	Sst ₂
	Sst _{3,4}
	Sst ₅

Патологии ЦНС

- Многие заболевания ЦНС связаны с недостатком или избытком (абсолютного или относительного характера) того или иного медиатора.
 - недостаток ацетилхолина в ЦНС вызывает нарушение памяти и когнитивных функций;
 - недостаток дофамина в ряде зон головного мозга приводит к паркинсонизму, а его избыток – к шизофрении;
 - недостаток норадреналина может приводить к депрессии и т.д.

Нейротропные средства центрального действия

(влияют на психические функции, эмоции и поведение)

- **Средства, угнетающего типа:**
 - средства для наркоза, этанол, снотворные, седативные, транквилизаторы, нейролептики, противосудорожные, анальгетики
- **Средства стимулирующего типа:**
 - тонизирующие и адаптогены, аналептики, психостимуляторы, ноотропы, актопротекторы
- **Антидепрессанты и соли лития**



СНОТВОРНЫЕ

СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

**фармакологические вещества,
способствующие засыпанию и
обеспечивающие необходимую
продолжительность сна**

СОН

- **активный процесс, при котором функция гипногенных структур головного мозга повышена, а активирующей восходящей ретикулярной формации понижена**

НАРУШЕНИЯ СНА

- ◆ **Эмоциональная (юношеская)** — нарушен процесс засыпания (неврастения, переутомление)
- ◆ **Старческая** — кратковременный сон (2–5 ч), после чего больной не может уснуть (склероз сосудов головного мозга)
- ◆ **Патологическая** — нарушены фазы и стадии сна (боль, невроз и пр.)

Что происходит с организмом человека во время сна

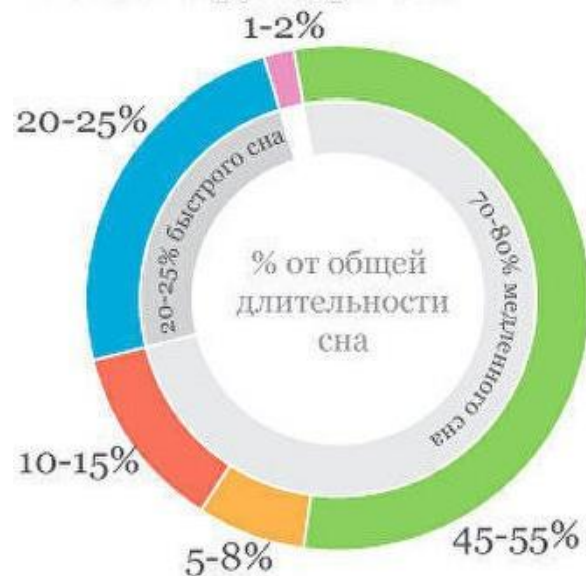
Фазы человеческого сна



Сновидения человек видит только в фазы быстрого сна

В зависимости от общей продолжительности нормальный сон состоит из 4-6 циклов. Человек лучше высыпается, если пробуждение приходится на конец цикла

Общая структура сна



- Медленный сон
- 1 стадия
 - 2 стадия
 - 3 стадия
 - 4 стадия
 - Быстрый сон

Фазы и стадии

Медленный сон: 1 стадия

Процесс засыпания: ощущение уплывания, порой прерывающееся вздрагиванием



снижение мышечной активности



медленные движения глаз

Медленный сон: 2 стадия

Неглубокий сон. На эту стадию приходится больше половины общей продолжительности сна



замедление сердечного ритма
снижение температуры тела



дальнейшее снижение мышечной активности

Медленный сон: 3 и 4 стадии

Глубокий сон: основной физический отдых организма. При отсутствии глубокого сна человек просыпается разбитым



приток крови к мышцам



усиленная выработка гормона роста

Быстрый сон

Только в этой фазе человек видит сновидения. Функция быстрого сна до конца не ясна. Считается, что он нужен для упорядочивания информации в памяти



быстрые движения глаз («просмотр снов»)



приток крови к головному мозгу

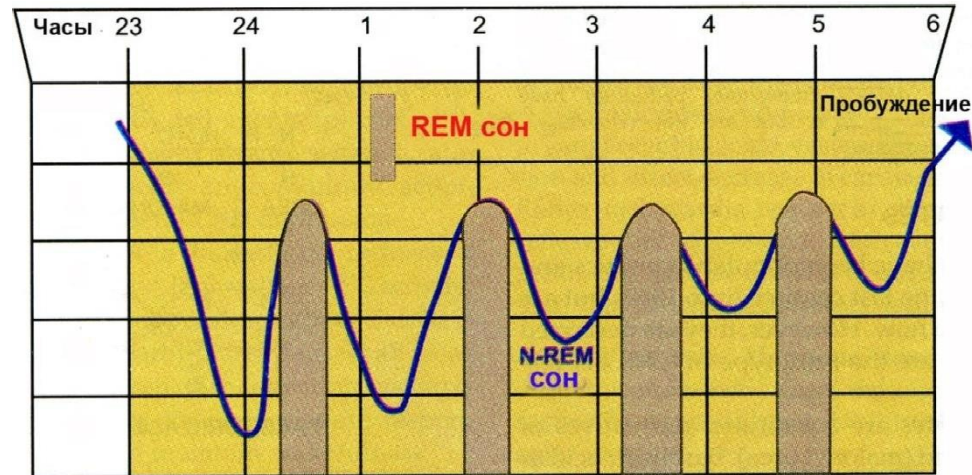


повышение артериального давления



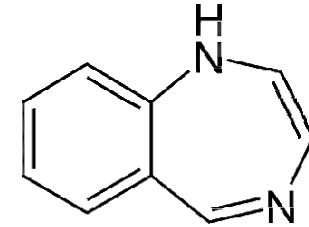
нерегулярная частота сердечного ритма и дыхания

НОРМАЛЬНЫЙ ЦИКЛ СНА



- Медленный сон (N-REM) - ↓ электрической активности мозга, пульса, дыхания, характерно проявление психической деятельности: разговор во сне, снохождение. Длится 60—90 мин и сменяется второй стадией.
- Быстрый сон (REM) - ↑ биоэлектрическая активность, пульс, дыхание, быстрые движения глаз, характерны сновидения. Длится около 20 мин и вновь сменяется стадией «медленного сна».
- При изменениях последовательности и продолжительности этих периодов сон становится неполноценным, возникают поведенческие и психические расстройства

КЛАССИФИКАЦИЯ



Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

- **Производные бензодиазепина**
 - *средней продолжительности* ($t_{1/2}=12-24$ часа):
 - Нозепам (*Оксазепам, Тазепам*), Темазепам (*Рестроил*), Нитразепам (*Радедорм, Эуноктин*), Алпразолам
 - *длительного действия* ($t_{1/2}=30-40$ часов и более)
 - Феназепам, Флуразепам (*Далман*), Диазепам (*Сибазон, Седуксен*)
- **Препараты разного химического строения (небензодиазепиновые)**
 - Золпидем
 - Зопиклон (*Имован*)

КЛАССИФИКАЦИЯ

Снотворные средства с наркотическим типом действия

□ **Гетероциклические соединения -
*Производные барбитуровой кислоты***

- Этаминал-натрий
- Фенобарбитал

□ **Алифатические соединения**

- Хлоралгидрат

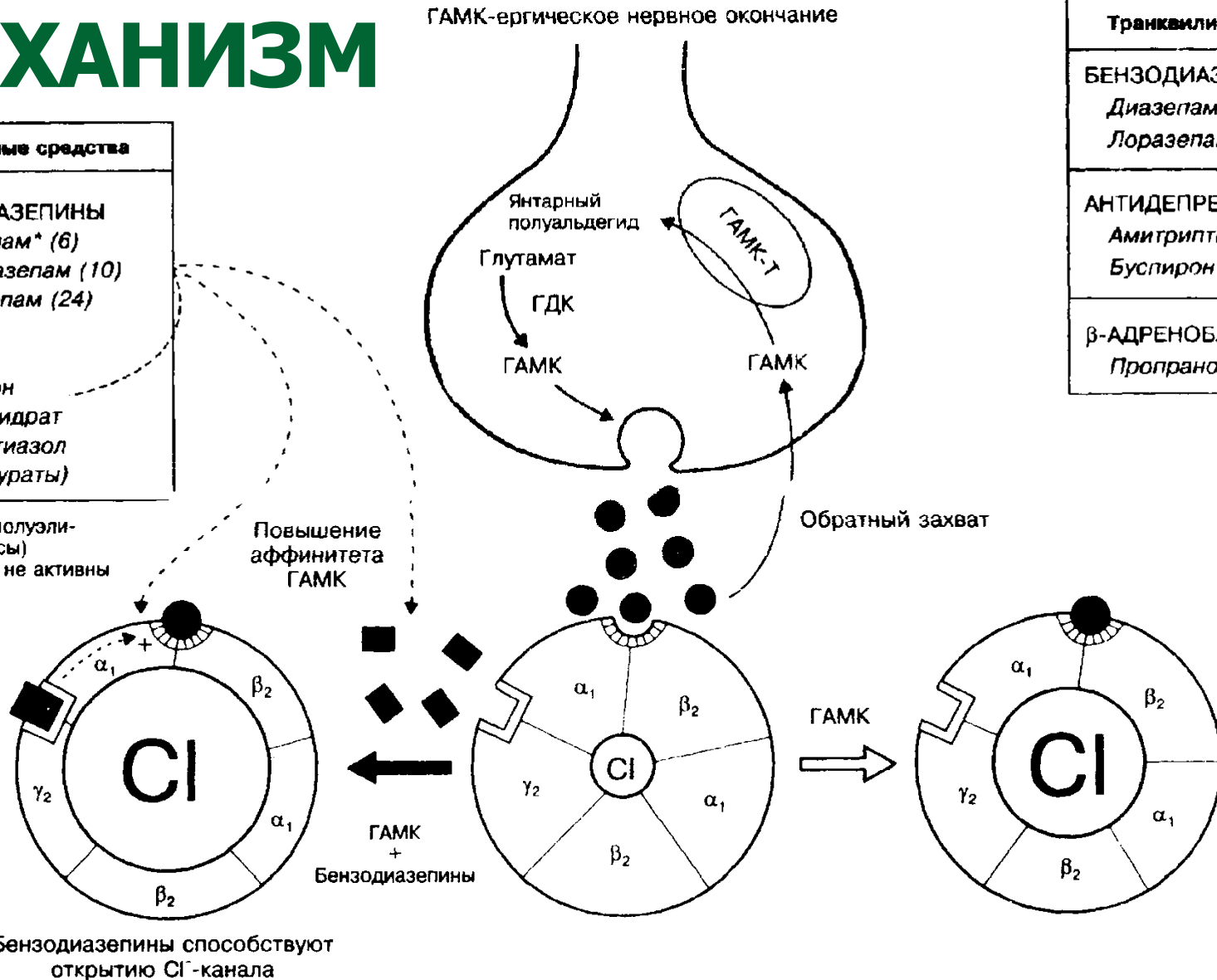
Препараты разных фармакологических групп.

- Димедрол
- Доксиламин (Донормил)
- Натрия оксибутират
- Мелатонин

МЕХАНИЗМ

Снотворные средства
БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ
Темазепам* (6)
Лорметазепам (10)
Нитразепам (24)
ДРУГИЕ
Зопиклон
Хлоралгидрат
Хлорметиазол (барбитураты)

() = Период полуэлиминации (часы)
* Метаболиты не активны



Транквилизаторы
БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ
Диазепам (32)
Лоразепам* (12)
АНТИДЕПРЕССАНТЫ
Амитриптилин
Буспирон
β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ
Пропранолол

Бензодиазепины способствуют
открытию Cl^- -канала

Бензодиазепины – увеличивают частоту открытия ионного канала
Барбитураты – увеличивают длительность открытия ионного канала

Бензодиазепины

*Нитразепам, феназепам, флунитразепам,
альпразолам, триазолам*

- ◆ Связываются с бензодиазепиновыми рецепторами, открывая хлорные каналы
- ◆ Повышается чувствительность ГАМК к ГАМК-рецепторам
- ◆ Усиливается влияния ГАМК в ЦНС (тормозящее)
- ◆ Подавляется активность лимбической системы
- ◆ Оказывают анксиолитический, седативный, снотворный, миорелаксантный, противосудорожный эффекты

Бензодиазепины

Влияние на структуру сна

- ◆ Сокращают процесс засыпания
- ◆ Увеличивают общую продолжительность сна
- ◆ Подавляют быструю фазу сна
- ◆ В доле медленного сна преобладает II (неглубокая) стадия за счет сокращения I, III и IV
- ◆ Уменьшают частоту и полноту пробуждений

Преимущества перед барбитуратами

- Менее выраженное подавление быстрой фазы сна
- Сон более поверхностный, чем при приеме барбитуратов, уменьшается вероятность апноэ и других осложнений

Барбитураты

Механизм действия

- ◆ Усиливают тормозное влияние ГАМК в ЦНС (воздействие на специфические барбитуровые рецепторы)
- ◆ Тормозят высвобождение возбуждающих медиаторов (глутаминовой, аспарагиновой кислот)
- ◆ Подавляют систему бодрствования — ретикулярную формацию среднего мозга (наступление сна)
- ◆ Угнетают гипногенную зону заднего мозга (быстрый сон)
- ◆ Сокращают процесс засыпания
- ◆ Увеличивают общую продолжительность сна
- ◆ Существенно изменяют структуру сна:
 - увеличивают долю медленного сна, вызывая дефицит быстрого сна
 - увеличивают II и III стадии за счет сокращения I и IV

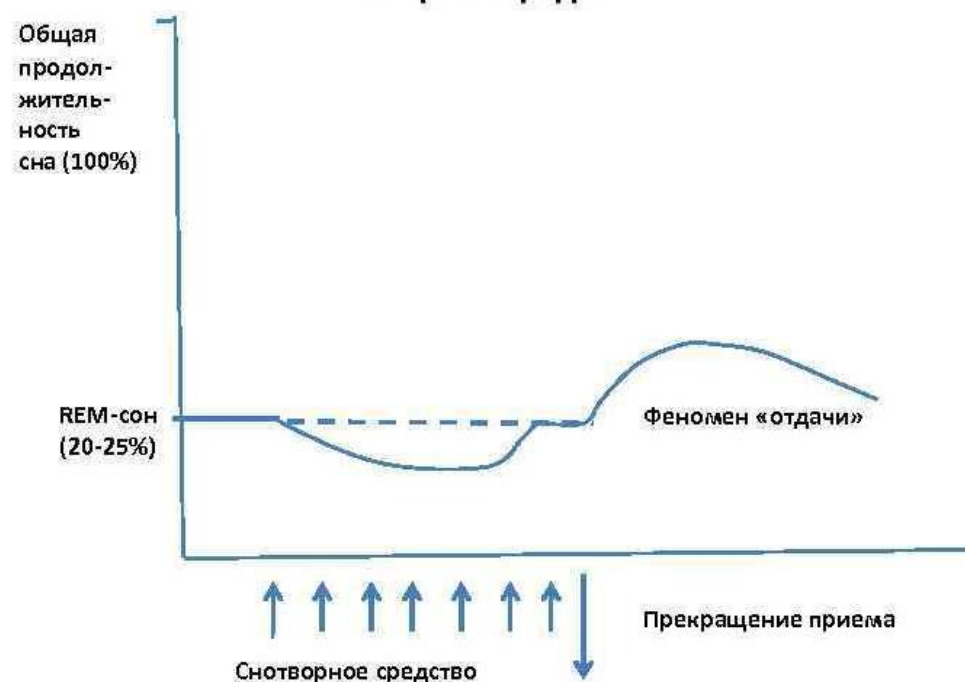
Побочные эффекты барбитуратов

- ◆ **Синдром «последствия»**
(апатия, сонливость, слабость)
- ◆ **Соматические и неврологические нарушения**
(апноэ, ↓ АКД, депрессии, нарушения координации, нейротрофическое поражение суставов, аллергические реакции)
- ◆ **Толерантность**
- ◆ **Синдром «отдачи»**
- ◆ **Лекарственная зависимость**
(физическая и психическая)
- ◆ **Ускоренный метаболизм других препаратов**

ВЛИЯНИЕ СНОТВОРНЫХ НА ФАЗЫ СНА

- ↓ фаза быстрого сна
- Наибольшее влияние оказывают барбитураты, в меньшей степени - бензодиазепины
- Не отмечено влияния у натрия оксибутирата и хлоралгидрата
- Отмена снотворных может сопровождаться феноменом «отдачи»
- выраженность зависит от дозы и срока применения.

Нарушение физиологической структуры сна при применении снотворных средств



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СНОТВОРНЫХ СРЕДСТВ - ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОДИАЗЕПИНА И БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

Параметры	Бензодиазепины	Барбитураты
Эффективность	++	+++
Нарушение структуры сна	+	+++
Широта терапевтического действия	значительная	малая
Привыкание	+	+++
Лекарственная зависимость	+	+++
Индукция микросомальных ферментов печени	+/-	+++
Кумуляция	+	++
Нарушение функций внутренних органов	+/-	++ (угнетают работу сердца, дыхание)
Наличие специфического антагониста	флумазенил	—————

ПРИМЕНЕНИЕ СНОТВОРНЫХ СРЕДСТВ

- **Бессонница, в т.ч.**
 - затрудненное засыпание
 - ночные пробуждения
 - раннее пробуждение
 - преходящая, ситуационная и хроническая бессонница
- **Вторичные нарушения сна при психических расстройствах**



Нейролептики (антипсихотические средства)

НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- основное назначение - лечение психозов
- **Психоз** – расстройство психики, проявляющееся неадекватностью отражения реального мира с нарушением поведения, изменением психической деятельности, возникновением несвойственных нормальной психике явлений
 - шизофрении
 - аффективные нарушения (мании, депрессии) биполярные расстройства
 - органические психозы
- **Продуктивная симптоматика**
 - отсутствует критика;
 - бред (навязчивые идеи - например, преследование);
 - галлюцинации (зрительные и слуховые);
- расстройства памяти, эмоций, логического мышления, влечений, двигательного поведения.

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Типичные

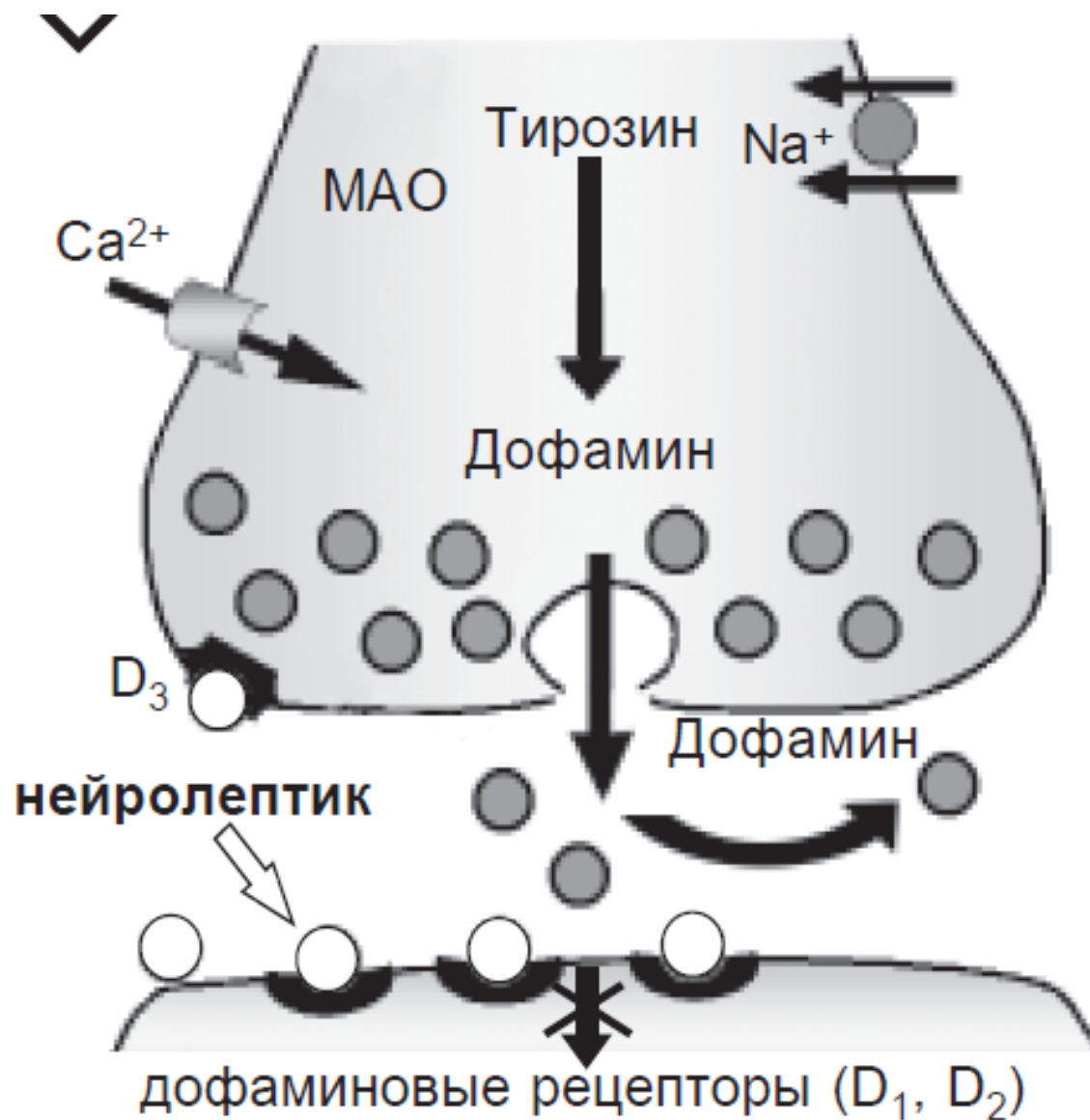
- **Производные фенотиазина**
 - Алифатические: Аминазин*
 - Пиперазиновые: Трифтазин*, Фторфеназин, Тизерцин* (левомепромазин), Френолон, Пропазин*
 - Пиперидиновые: Тиоридазин*
- **Производные тиоксантена**
 - Хлорпротиксен* (труксал)
 - Тиотексин
- **Производные бутирофенона**
 - Галоперидол*
 - Дроперидол*

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Атипичные

- ***Производные дибензодиазепина***
 - Клозапин (*азалептин*)
 - Лепонекс
- ***Бензамиды:***
 - Сульпирид * (*эглонил, догматил*)

ДЕЙСТВИЕ ТИПИЧНЫХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ



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

АНТАГОНИЗМ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ОТНОШЕНИИ D₂-РЕЦЕПТОРОВ

- **антипсихотический эффект (в мезолимбическом и мезокортикальных путях, участвуют в регуляции афферентации поведения и сенсорной интеграции)**
- **нарушения регуляции двигательной активности (действие в нигростриатных путях вызывает паркинсонизм и другие экстрапирамидные нарушения)**
- **нарушения некоторых функций в гипоталамо-гипофизарной системе (в тубероинфудибулярных путях устраняет тормозное влияние дофамина на секрецию пролактина, развивается гиперпролактинемия)**
- **противорвотный эффект (в пусковой хеморецептор-ной зоны рвотного центра в продолговатом мозге)**

ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- **психотропные**
- **нейротропные**
- **эндокринные**
- **кардиоваскулярные**

ПСИХОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- эмоциональное успокоение (снижение тревоги, беспокойства)
- психомоторная заторможенность (снижение инициативы, двигательной активности)
- аффективная индифферентность (снижение реакции на внешние раздражители)
- снотворный
- слабость, апатия
- *депрессия!*

ДРУГИЕ ЭФФЕКТЫ

Нейрофизиологические эффекты

- изменяют ЭЭГ

Кардиоваскулярные эффекты

- ↓ АД, ↑ ЧСС, ↓ УВ, ↓ ОПС

Эндокринные эффекты и др.

- ↑ пролактина, ↓ гонадотропинов, эстрогенов, гестагенов
- У женщин — аменорея, ↑ либидо; у мужчин — ↓ либидо, гинекомастия, импотенция
- ↓ СТГ, АКТГ, АДГ, окситоцина
- ↑ меланостимулирующего гормона
- ↑ аппетита и массы тела
- Антиаллергическое и противозудящее действие (блокада H₁-рецепторов)

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Показания в психиатрии:

- Шизофрения с продуктивной симптоматикой;
- Аффективные состояния с возбуждением;
- Для коррекции поведения у больных с старческой деменцией;
- Для лечения наркоманий.

Непсихиатрические показания:

- Противорвотное действие
- Иногда для премедикации;
- Управляемая гипотермия;
- **Нейролептанальгезия** (пациент находится в сознании, но не испытывает эмоций и боли)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- **Поведенческие:** "Псевдодепрессия" –
возможно, связана с акинезией
- **Неврологические:**
 - **Нейролептический синдром**
 - экстрапирамидные расстройства - Паркинсонизм, акатизия (неспособности больного долго сидеть спокойно в одной позе), поздняя дискинезия (насильственные непроизвольные движения)
- **Судороги**
- **M-холинолитические эффекты**
 - нарушение аккомодации, сухость во рту, затрудненное мочеиспускание, запор

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- **Эндокринные эффекты - гиперпролактинемия**
- **Токсические или аллергические реакции - редко агранулоцитоз, холестатическая желтуха и кожные поражения.**
- **Осложнения со стороны глаз – помутнение роговицы и хрусталика**
- **Кардиотоксичность**
- **Злокачественный нейролептический синдром - угрожающее жизни осложнение у пациентов, крайне чувствительных к экстрапирамидным эффектам нейролептиков**
 - **выраженная мышечная ригидность, лихорадка, стрессовый лейкоцитоз**



ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ (анксиолитики, атарактики)

НЕВРОЗ

- **обратимое расстройство психической деятельности, обусловленное воздействием психотравмирующих факторов и протекающее с осознанием больным заболевания и без нарушения отражения реального мира.**
- **навязчивые страхи (фобии), боязнь высоты, закрытых помещений и т.д., истерия – наличие особого склада характера, когда для привлечения внимания окружающих используются припадки, во время которого человек может рвать на себе волосы, одежду, биться об пол и т.д.**

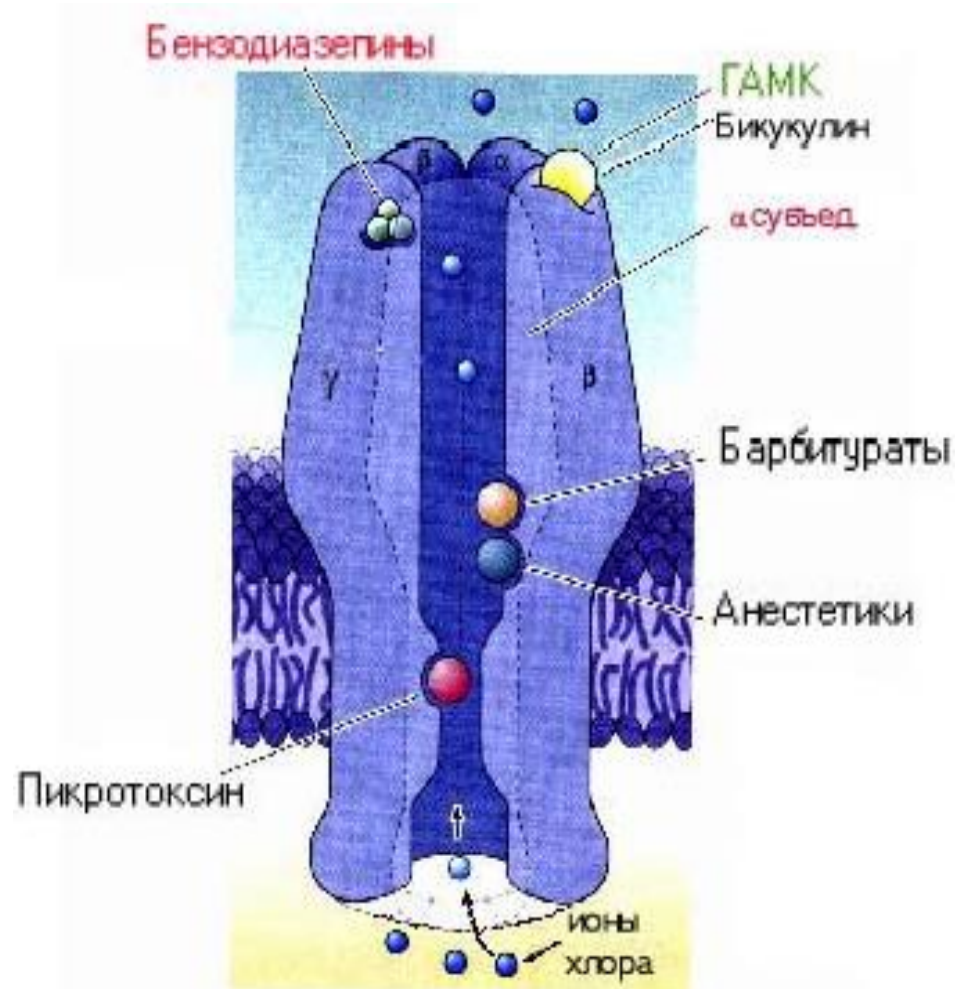
ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ (АНКСИОЛИТИКИ)

Оказывают транквилизирующее
действие - снижают беспокойство, страх,
оказывают успокаивающее действие.
Помогают примириться в конфликтной
ситуации

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ (АНКСИОЛИТИКИ)

- **Агонисты бензодиазепиновых рецепторов**
 - **Длительного действия ($T_{1/2}=24-48\text{ч.}$)**
 - диазепам * (сибазон, седуксен, валиум)
 - феназепам *
 - хлордиазепоксид * (хлзепид, элениум)
 - **Средней продолжительности ($T_{1/2}=6-24\text{ч.}$)**
 - нозепам * (оксазепам, тазепам)
 - лоразепам *
 - алпразолам *
 - **Короткого действия ($T_{1/2}<6\text{ч.}$)**
 - мидазолам (дормикум)
- **Агонисты серотониновых рецепторов**
 - буспирон *
- **Разные**
 - амизил *
 - фенибут *
 - мебикар
 - мепробомат

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БД



Бензодиазепины связываются с аллостерическим участком ГАМК_A рецептора

Торможение сопряжено с гиперполяризацией постсинаптической мембраны из-за увеличения проводимости для ионов хлора

ЭФФЕКТЫ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

- **анксиолитический**
- **седативный**
- **снотворный**
- **амнестический**
- **антиагрессивный**
- **противосудорожный**
- **мышечно-расслабляющий**
- **индукция и поддержание общей анестезии (мидазолам)**
 - **антагонист - флумазенил (вводится для уничтожения эффекта мидазолама по завершении хирургической операции) – действует непродолжительно - до 30 мин, при отравлении вводят несколько раз.**

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

- **Неврастения, истерия**
- **Как снотворные**
- **Мышечный спазм**
- **Купирование эпилепсии**
- **Премедикация и анестезия – *атаралгезия***
- **При негативных эмоциональных
воздействиях**



АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Депрессия

Депрессия (*depression*) — это распространенное психическое заболевание, для которого свойственно стойкое уныние и потеря интереса к тому, что обычно доставляет удовольствие, неспособность выполнять повседневные дела, сопровождаемая чувством вины, снижением самооценки на протяжении 14 или более дней.

Коротко о депрессии

Люди думают, что депрессия это:



На самом деле депрессия это:



Теории развития депрессии

Теория депрессии	Возможные механизмы	Терапевтический потенциал
Моноаминовая гипотеза	Дефицит серотонина и норадреналина	Клинически эффективные антидепрессанты восполняют дефицит моноаминов
Нарушение нейропластичности	Стресс опосредованное нарушение нейропластичности	Почти все антидепрессанты стимулируют нейрогенез, но этот эффект нестабилен Перспектива создания препаратов на основе нейротрофинов (BDNF)
Теория о ведущей роли глутамата	Эксайтотоксичность, вызванная избыточным действием глутамата	Rapasintel – антидепрессант нового поколения, блокатор NMDA-рецепторов. Завершена II фаза клинических исследований.
Теория о ведущей роли ГАМК	Дефицит ГАМК и его рецепторов в коре мозга	Эсзопиклон – позитивный модулятор ГАМКа-рецептора, облегчающий симптомы депрессии.

Какие существуют виды депрессивных расстройств?



Клинические проявления депрессии

Дефицит
серотонина
5HT



- тревога
- обсессивно-компульсивные симптомы
- соматические проявления тревоги
- булимия

Дефицит
норадреналина
НА



- нарушения внимания
- уменьшение скорости когнитивных процессов
- утомляемость
- двигательная заторможенность

Дефицит
дофамина
ДА



- ангедония
- снижение мотивации
- апатия
- отгороженность
- снижение либидо

Классификация антидепрессантов

- Средства, угнетающие обратный нейрональный захват моноаминов:
 - Неизбирательного действия (блокируют захват серотонина и норадреналина):
 - Трициклические: имипрамин, amitриптилин,
 - Избирательного действия:
 - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: венлафаксин, дулоксетин, милнаципран
 - блокаторы обратного нейронального захвата серотонина: флуоксетин, сертралин
 - блокаторы обратного нейронального захвата норадреналина: мапротилин, атомоксетин
- Ингибиторы MAO:
 - Неизбирательного (блокада MAO-A и MAO-B) и необратимого действия: ниаламид.
 - Избирательного (блокада MAO-A) и обратимого действия: пиразидол и моклобемид.
- Атипичные антидепрессанты: миансерин, тианептин, тразадон.

Классификация антидепрессантов по спектру психотропного действия.

- ***Седативного действия:*** доксепин, amitриптилин, миансерин (леривон), мirtазапин, тразодон.
- ***Стимулирующего действия:*** ниламид, мокломебид (аурорикс), флуоксетин (прозак), циталопрам (ципрамил), имипрамин.
- ***Сбалансированного действия:*** кломипрамин, пиразидол, пароксетин (паксил), сертралин, тианептин, мапротилин, венлафоксин.
- ***Обладающие специфическим психотропным действием***
 - ❖ ***Анксиолитического действия:*** миансерин, amitриптилин, кломипрамин, доксепин, мirtазепин.
 - ❖ ***Антифобического действия:*** кломипрамин, флувоксамин, сертралин, флуоксетин.

Механизмы действия антидепрессантов



Фармакологические свойства антидепрессантов и их возможные клинические эффекты

Фармакологические свойства	Клинические эффекты
Блокада м-холинорецепторов (амитриптилин> кломипрамин> имипрамин> пароксетин)	Главные: противотревожное действие, улучшение сна. Побочные: нарушение памяти, спутанность сознания или антихолинергический делирий у пожилых людей, расширение зрачков, угнетение зрительной аккомодации, диплопия, сухость во рту, тахикардия, запор, задержка мочеиспускания
Блокада H ₁ рецепторов (амитриптилин> миансерин> мапротилин> мirtазапин)	Главные: противотревожное действие. Побочные: сонливость, спутанность сознания, повышение аппетита и массы тела, снижение АД, усиление депрессивного действия этанола, барбитуратов, антипсихотических средств, анксиолитиков
Блокада α-адренорецепторов (тразодон> амитриптилин> имипрамин)	Побочные: седативный эффект, сонливость, ортостатическая гипотензия, головокружение, рефлекторная тахикардия
Блокада D ₂ -рецепторов (кломипрамин)	Главные: антипсихотическое действие (ослабление галлюцинаторно-бредовой симптоматики). Побочные: экстрапирамидные двигательные расстройства, повышенная секреция пролактина, нарушение половой функции у мужчин
Блокада 5-HT ₂ -рецепторов (миртазапин> тразодон> миансерин> амитриптилин)	Главные: ослабление депрессивной симптоматики, противотревожный эффект, антидефицитарное и частично антипсихотическое действие у больных шизофренией, улучшение сна без выраженного гипнотического эффекта. Побочные: увеличение массы тела, снижение АД, нарушение эякуляции
Блокада 5-HT ₃ -рецепторов (миртазапин> кломипрамин> сертралин> пароксетин> флуоксетин)	Главные: противотревожное и антипсихотическое действие, подавление тошноты и рвоты, ослабление когнитивных расстройств при деменции
Активация опиоидных рецепторов (циталопрам)	Главные: анальгезия. Побочные: лекарственная зависимость
Активация M ₁ - и M ₂ -рецепторов мелатонина (агомелатин)	Главные: нормализация циркадных ритмов и сна



Противосудорожные средства (противоэпилептические)



ЦЕНТР ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ И
МЕДИЦИНСКОЙ ПРОМОУТАЦИИ
ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ



ЭПИЛЕПСИЯ ЭТО ДОЛЖЕН ЗНАТЬ КАЖДЫЙ

- Эпилепсия, это хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными спонтанными приступами в виде нарушений двигательных, чувствительных, вегетативных или мыслительных функций.
- Клинически эпилепсия проявляется судорогами и изменениями сознания вплоть до его потери
- Эпилепсия может быть как самостоятельным заболеванием, так и симптомом другой патологии
- По данным ВОЗ, эпилепсией в активной форме страдает во всём мире примерно каждый 4-10 человек из 1000 — это одно из самых распространённых неврологических заболеваний
- В России – около 1 млн эпилептиков
- Каждый год у 200 тысяч человек диагностируется эпилепсия. У двух третей пациентов с диагнозом эпилепсия причина неизвестна.
- Эпилепсия поражает людей любого возраста, расы, социального положения.

Основные проявления эпилепсии

- **Генерализованные припадки**
 - **Большие судорожные припадки (grand mal)**
 - **Малые припадки (petit mal)**
 - **Абсансы**
 - **Акинетические**
 - **Миоклонические пароксизмы**
 - **Гипертонические приступы**

- **Парциальные эпилептические приступы**
 - **Джексоновская эпилепсия**
 - **Психомоторные приступы**
 - **Миоклонус-эпилепсия**
- **Эпилептический статус**

Патогенетический механизм эпилептизации нейронов

- локальные нарушения ГАМК-ергического тормозного контроля в данной популяции нейронов
- возрастание синаптической «бомбардировки» нейронов
- снижение порогов возбудимости нейронов
- увеличение содержания внеклеточного K^+ и усиление входа Ca^{2+} в клетку, изменение активности Na^+ , K^+ -АТФ-азы

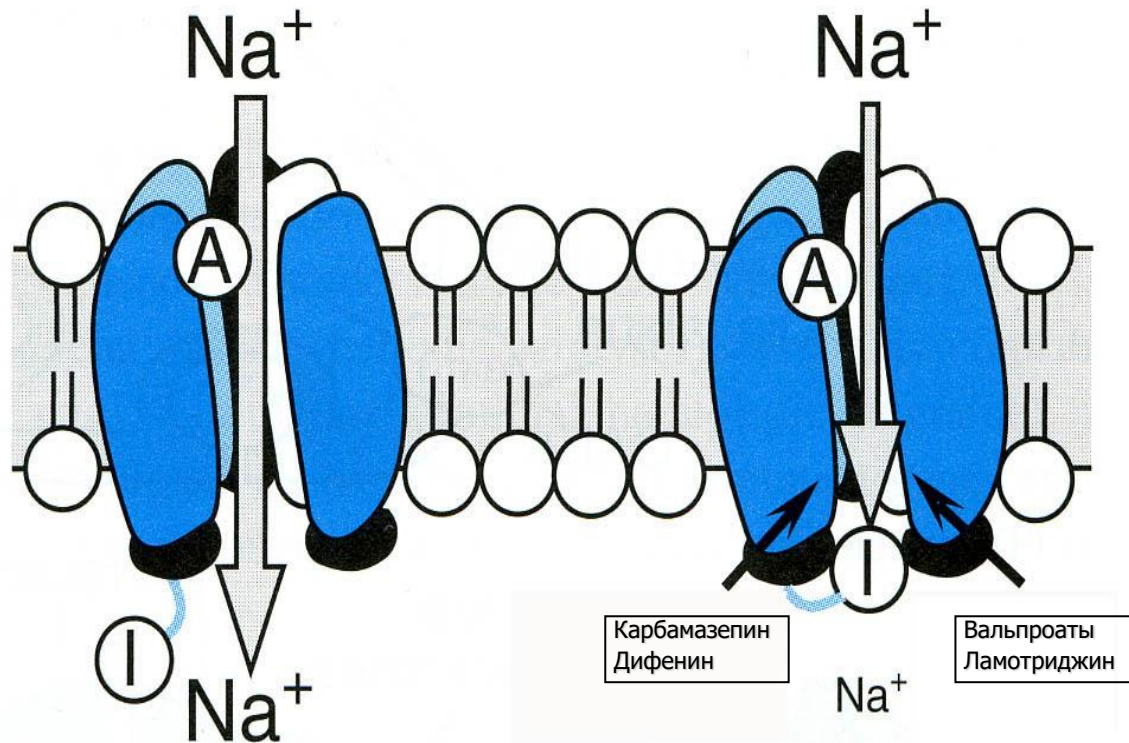
Направленность действия противоэпилептических средств

- облегчение ГАМК-зависимой (ингибиторной) передачи
- подавление возбуждающей (обычно глутаматергической передачи)
- модификация ионных токов

Классификация противосудорожных средств по механизму действия

- Средства, блокирующие Na⁺ каналы
 - Дифенин, Карбамазепин*, /Ламотриджин*, Вальпроат Na* – частично/
- Средства, блокирующие Ca²⁺ каналы Т-типа
 - Этосуксимид*, Триметин, Вальпроат Na*
- Средства, активирующие ГАМК-ергическую систему
 - Фенobarбитал*, Бензодиазепины, Вальпроат Na*, Тиагабин*, Вигабатрин
- Средства, подавляющие центральные эффекты возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата)
 - Ламотриджин*

Механизм действия: блокаторы Na^+ каналов

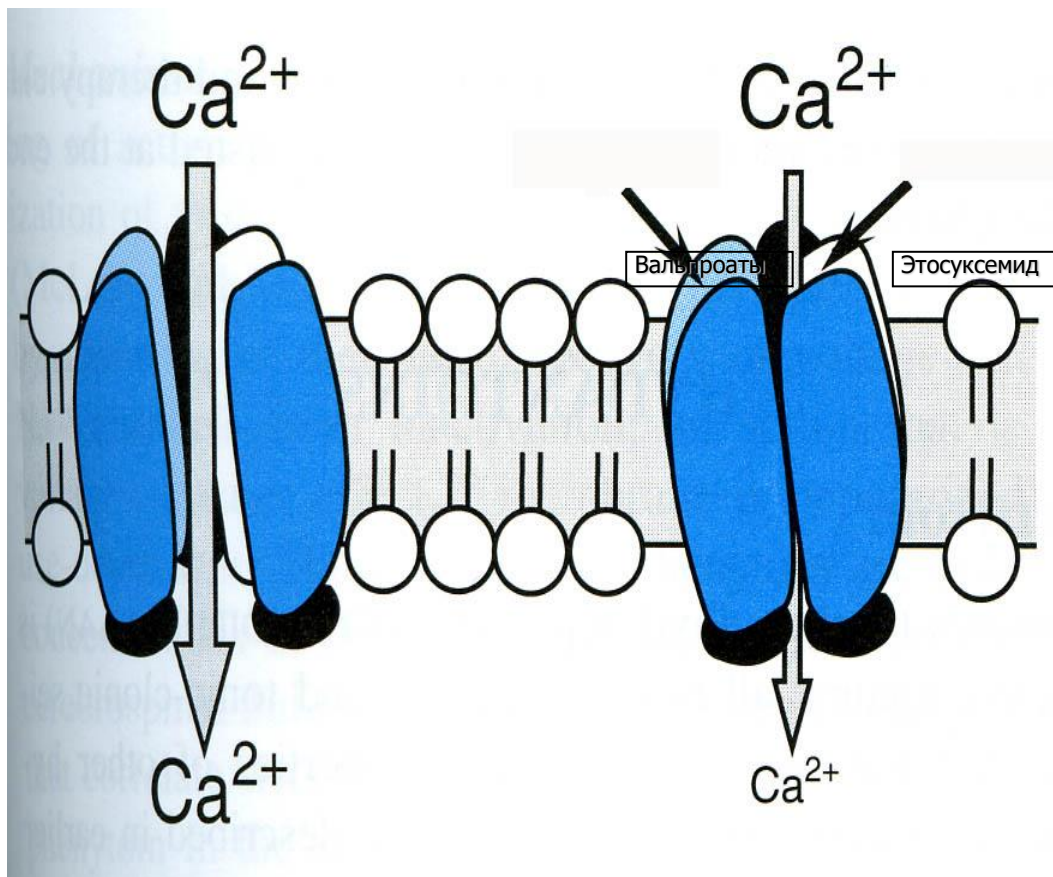


Средства данной группы пролонгируют инактивацию Na^+ -каналов и тем самым снижают возможность генерации нейронами разрядов с высокой частотой

A – ворота активации

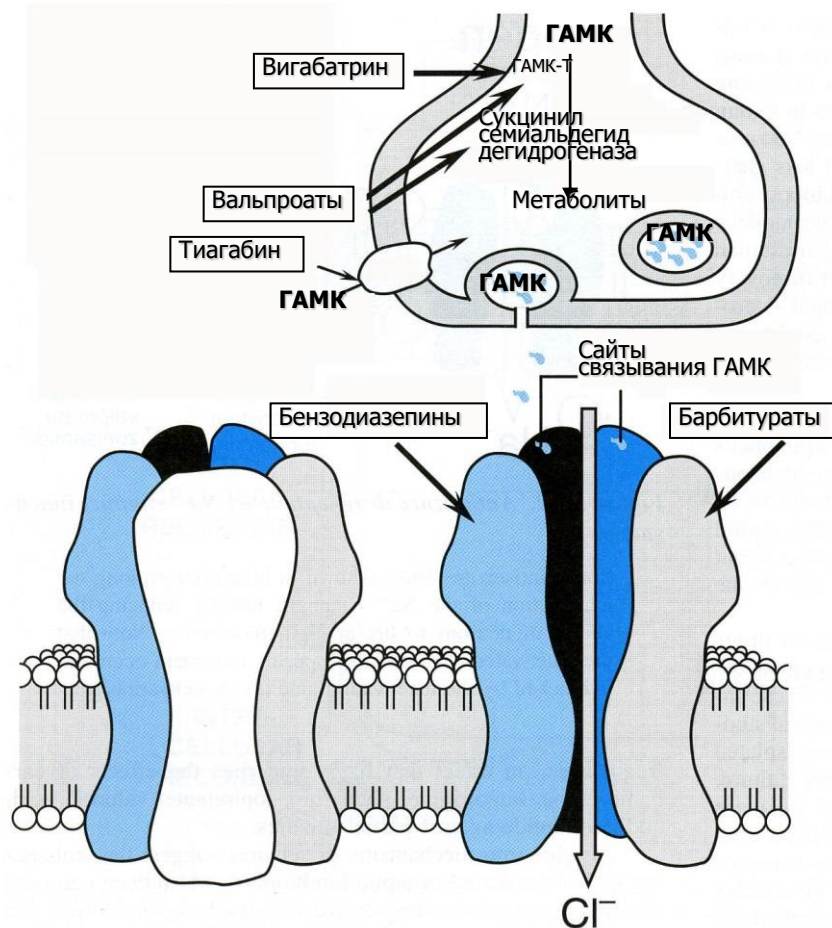
I – ворота инактивации

Механизм действия: блокаторы Ca^{2+} каналов Т-типа



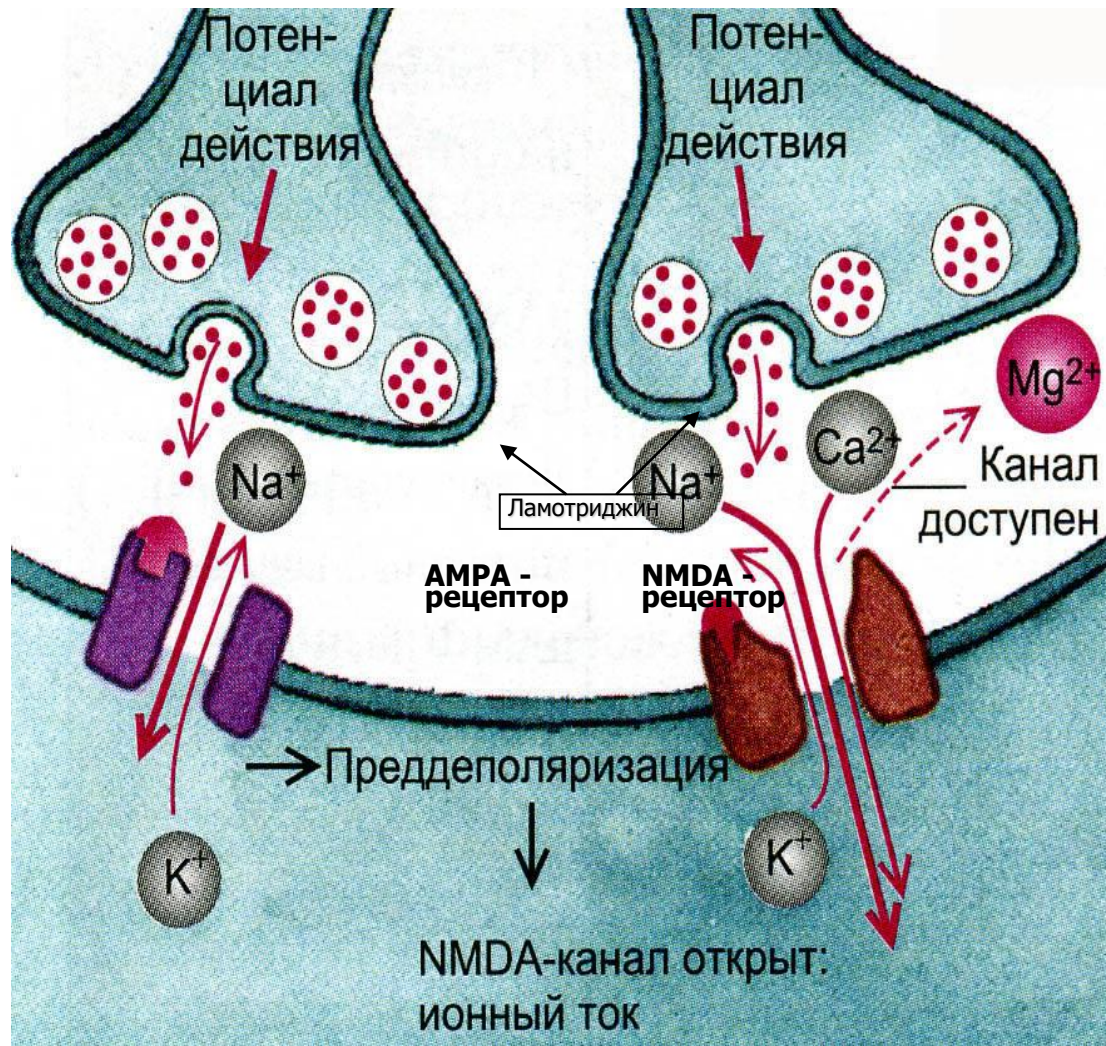
Средства данной группы снижают входящий Ca^{2+} ток через Са-каналы Т-типа и тем самым снижают пейсмейкерную активность, которая лежит в основе таламических ритмов, Участвующих в формировании пиков и волн при абсансах.

Механизм действия: активация ГАМК-ергической системы



ГАМК_A-рецептор в присутствии **ГАМК** находится в открытом состоянии, что ведет к входящему току Cl⁻ и гиперполяризации клетки. Некоторые препараты ингибируют метаболизм ГАМК, другие – повышают активность ГАМК-рецепторного комплекса.

Механизм действия: подавление центральных эффектов возбуждающих аминокислот



Некоторые средства, например ламотриджин, угнетают высвобождение глутамата из возбуждающих пресинаптических окончаний, тем самым предупреждая стимуляцию нейронов.

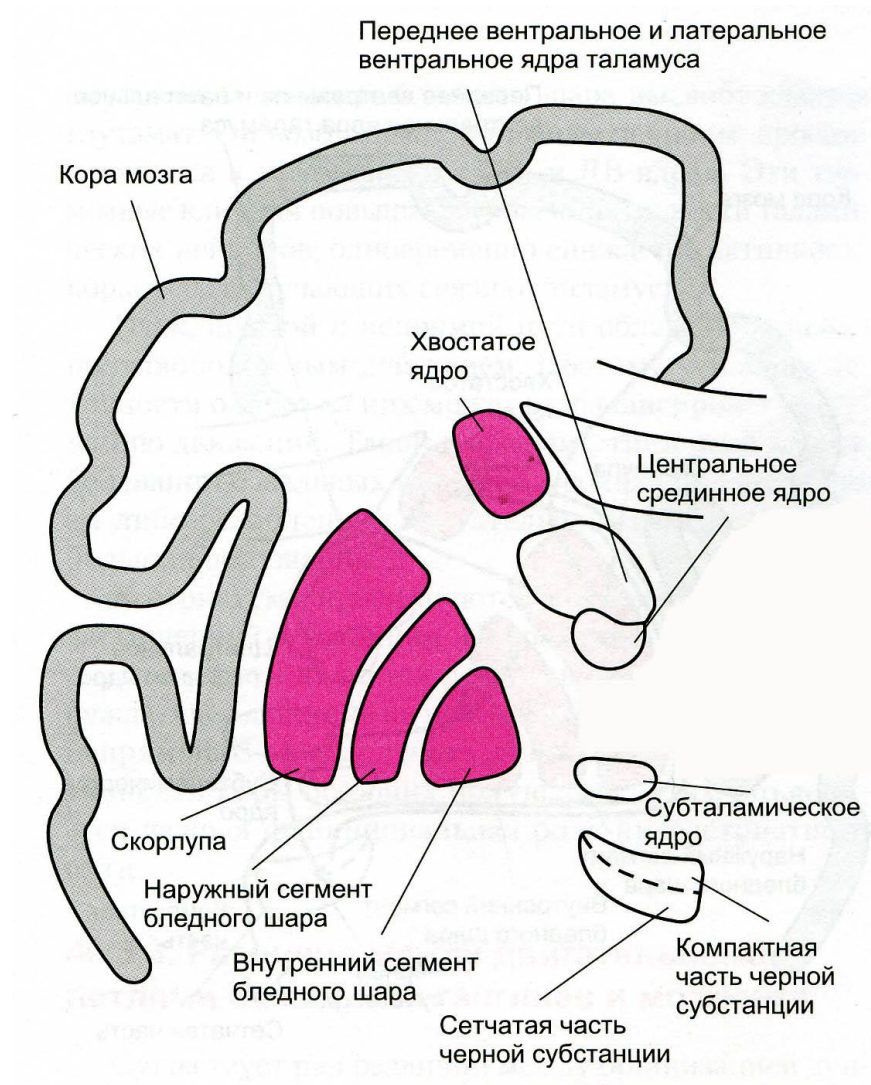


Противопаркинсонические средства

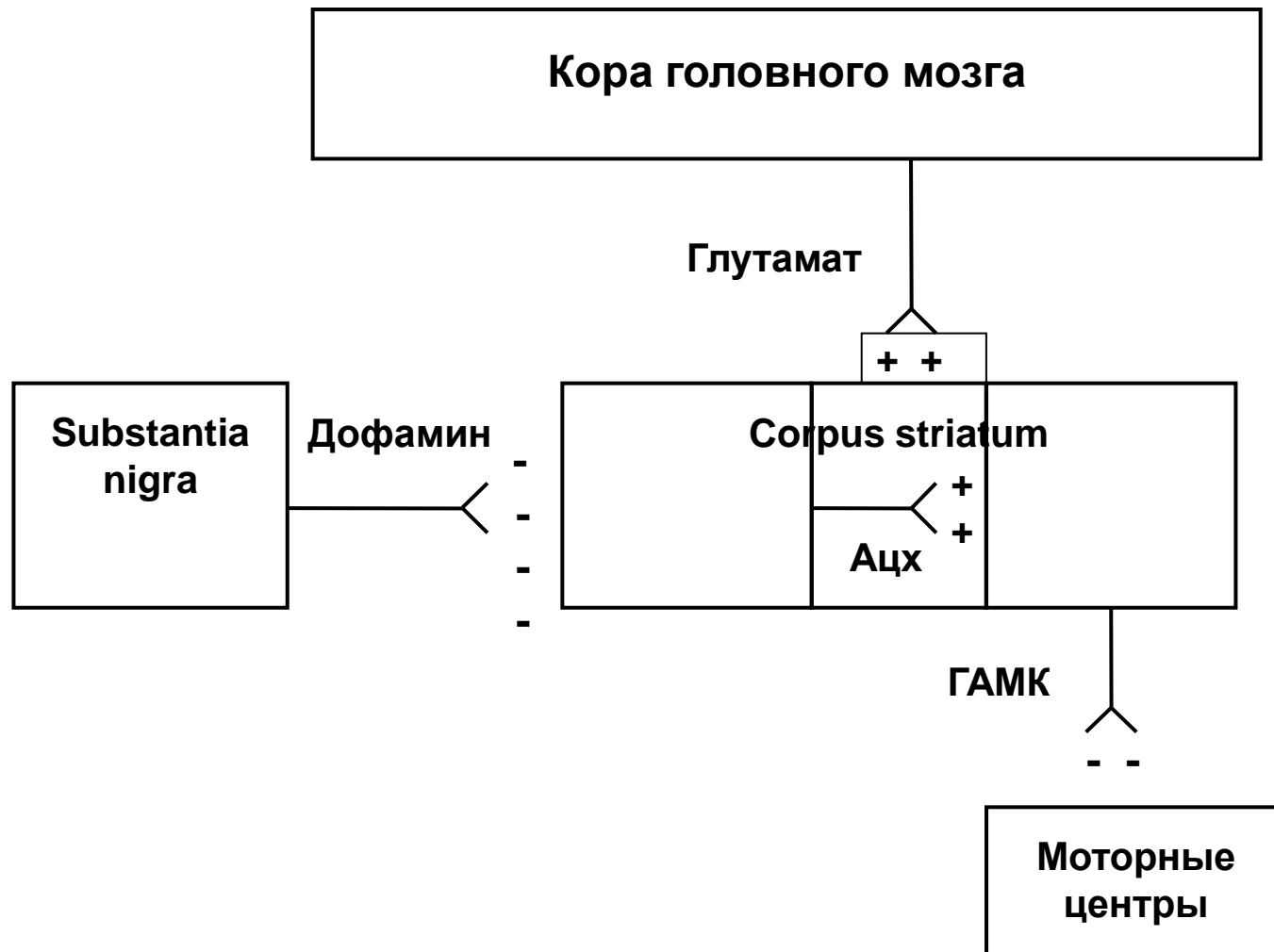
Основные проявления паркинсонизма

- Ригидность (резко повышенный тонус мышц)
- Тремор (постоянное непроизвольное дрожание пальцев и кистей рук, в последующем – головы)
- Гипокинезия (скованность движений)
- Психические нарушения (замедленный темп течения психических процессов)

Строение экстрапирамидной системы головного мозга



Координация базальных ганглиев



Патогенез паркинсонизма

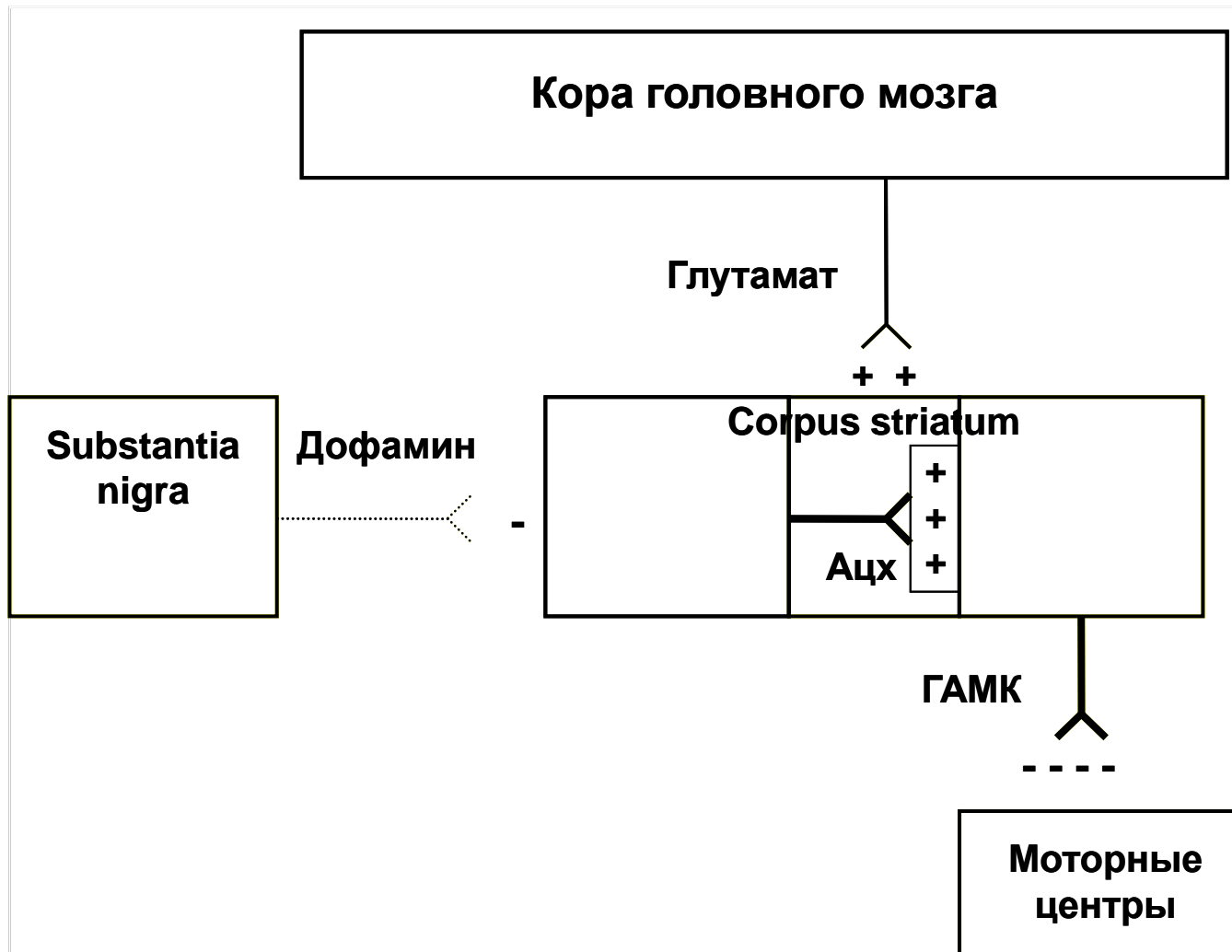
Дегенерация nigrostriарного дофаминергического тракта с резким **снижением синтеза и высвобождения дофамина** /оказывающего тормозное влияние/ из его терминалей в полосатом теле

Дисбаланс между глутамат- и дофаминергическими системами

Преобладание глутаматергических стимулирующих влияний

Преобладание холинергических стимулирующих влияний

Изменения координации базальных ганглиев при болезни Паркинсона



Направленность действия антипаркинсонических средств

- **облегчение дофаминергической
(ингибиторной) передачи**
- **подавление возбуждающей
холинергической передачи**
- **подавление возбуждающей
глутаматергической передачи**

Классификация

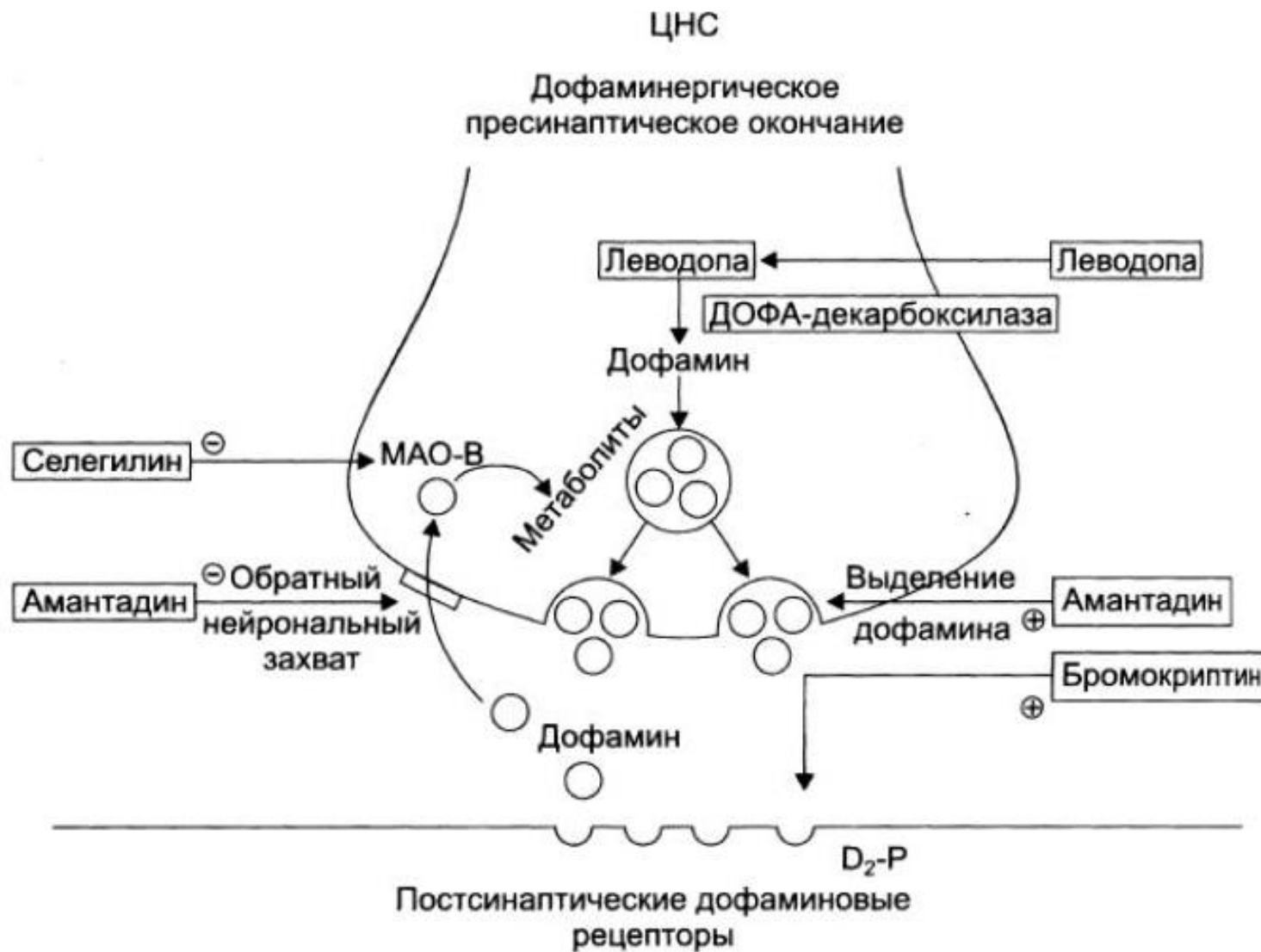
противопаркинсонических средств

- **I. Вещества, активирующие дофаминергические влияния**
 - Предшественники дофамина
 - Леводопа*
 - Комбинированные препараты (предшественник дофамина + ингибитор периферической ДОФА-декарбоксилазы)
 - Синемет*, Наком* /Леводопа + карбидопа*/ , Мадопар /Леводопа + бенсеразид*/
 - Средства, стимулирующие дофаминовые рецепторы
 - Бромокриптин*
 - Ингибиторы MAO-B
 - Селегелин*

- **II. Вещества, угнетающие глутаматергические влияния**
 - Мидантан*

- **III. Вещества, угнетающие холинергические влияния**
 - Циклодол*

Механизмы действия противопаркинсонических средств



Ингибиторы ДОФА-декарбоксилазы

