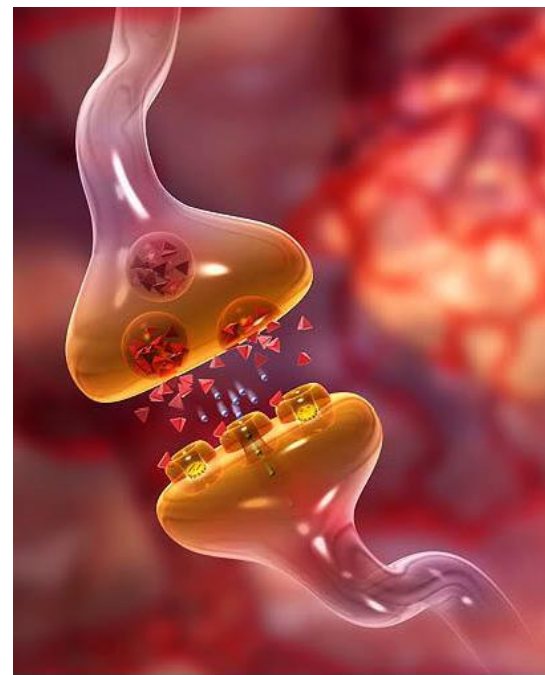




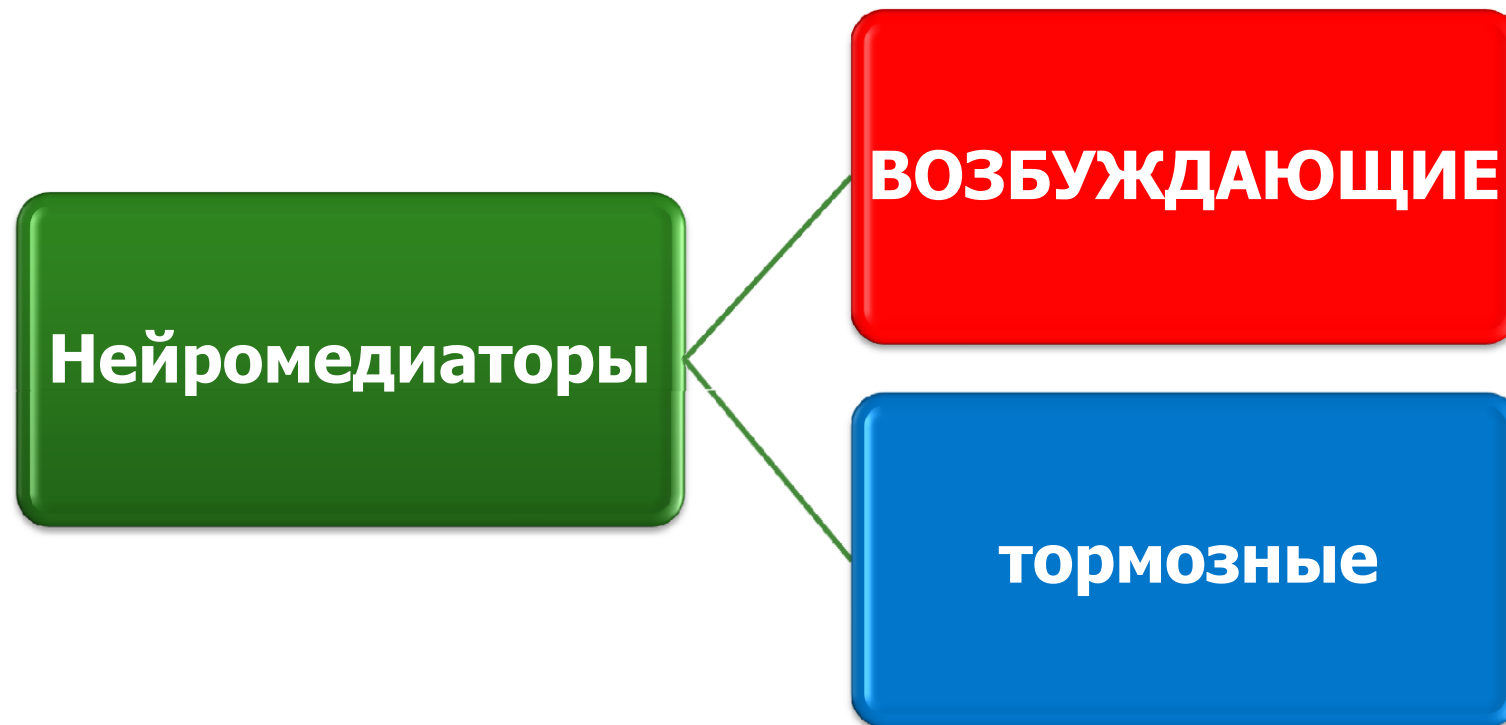
Введение в фармакологию ЦНС. Психотропные средства.

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

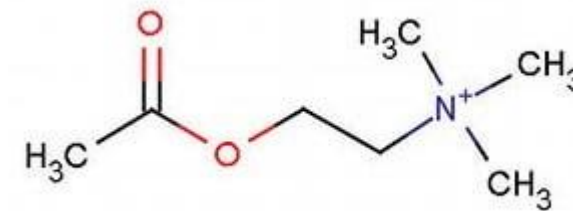
Аминокислоты

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



Ацетилхолин

Медиатор	Типы рецепторов
Ацетилхолин	M_{1-5}
	H_n, H_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
Холецистокинин	ССК ₁
	ССК ₂

Пептиды

Медиатор	Типы рецепторов
Нейропептид Y	Y1, Y2, Y4-6
Опиоидные пептиды	μ
	δ
	κ
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

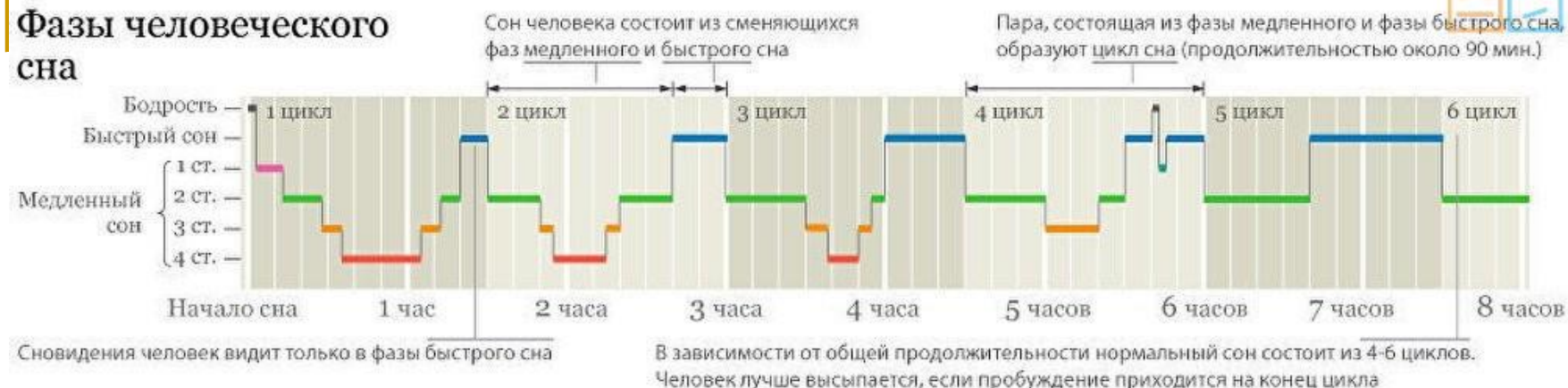
- **активный процесс, при котором функция гипногенных структур головного мозга повышена, а активирующей восходящей ретикулярной формации понижена**

НАРУШЕНИЯ СНА

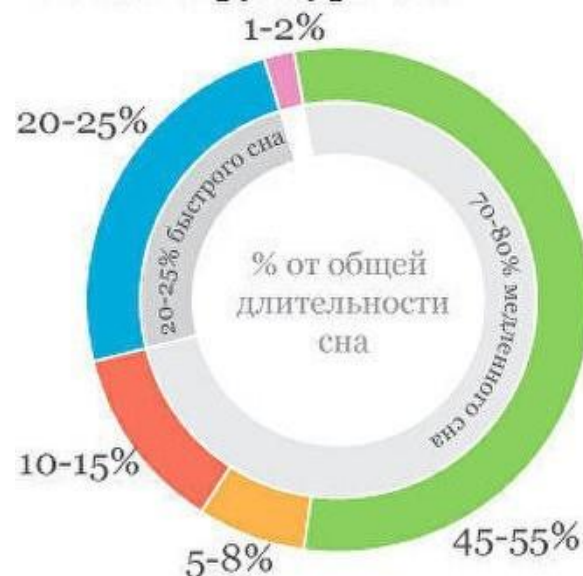
- ◆ **Эмоциональная (юношеская)** — нарушен процесс засыпания (неврастения, переутомление)
- ◆ **Старческая** — кратковременный сон (2–5 ч), после чего больной не может уснуть (склероз сосудов головного мозга)
- ◆ **Патологическая** — нарушены фазы и стадии сна (боль, невроз и пр.)

Что происходит с организмом человека во время сна

Фазы человеческого сна



Общая структура сна



Медленный сон

1 стадия

2 стадия

Быстрый сон

3 стадия

4 стадия

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



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



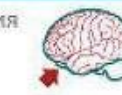
усиленная выработка гормона роста

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

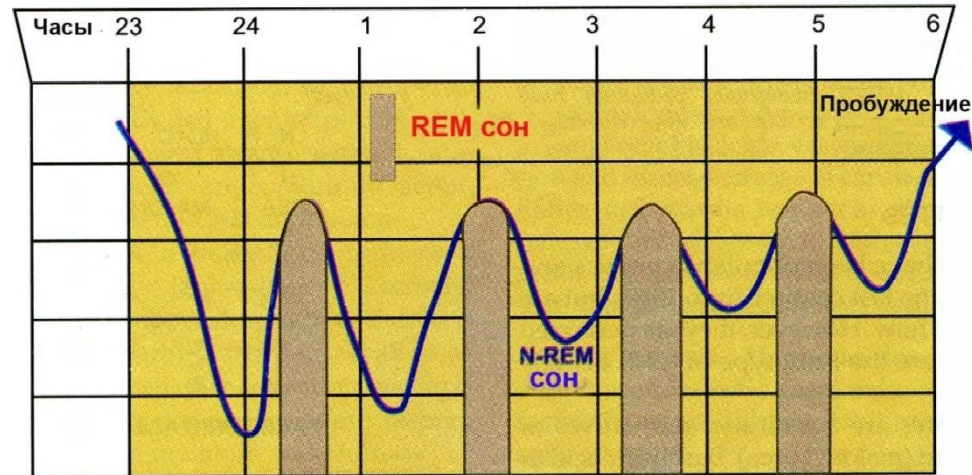


повышение артериального давления



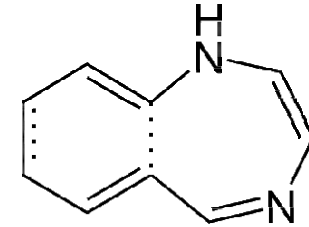
нерегулярная частота сердечного ритма и дыхания

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

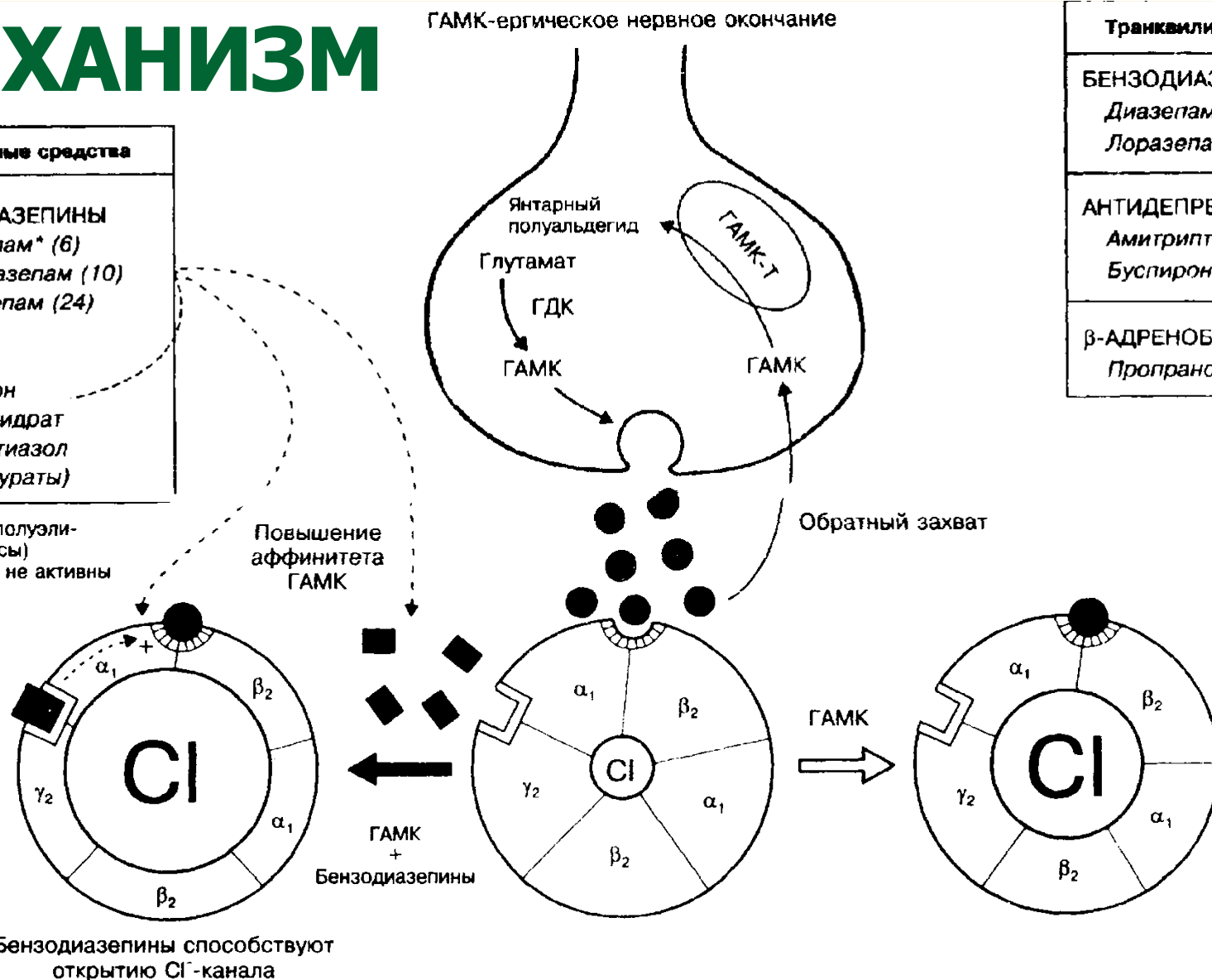
Препараты разных фармакологических групп.

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

МЕХАНИЗМ

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

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



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

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, миорелаксанта́ный, 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**

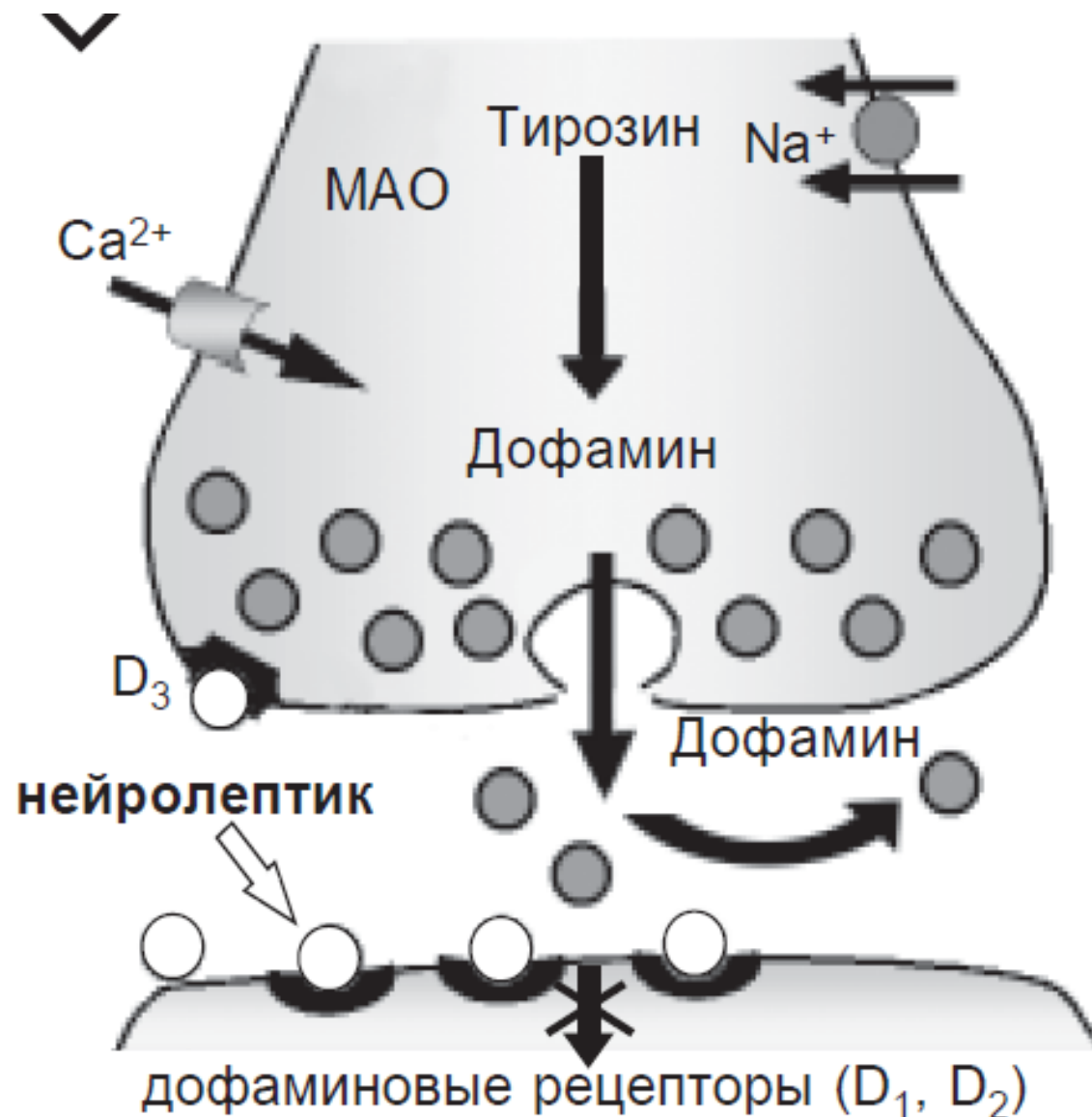
- Галоперидол*
- Дроперидол*

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 (наильственные произвольные движения)
- **Судороги**
- **М-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.

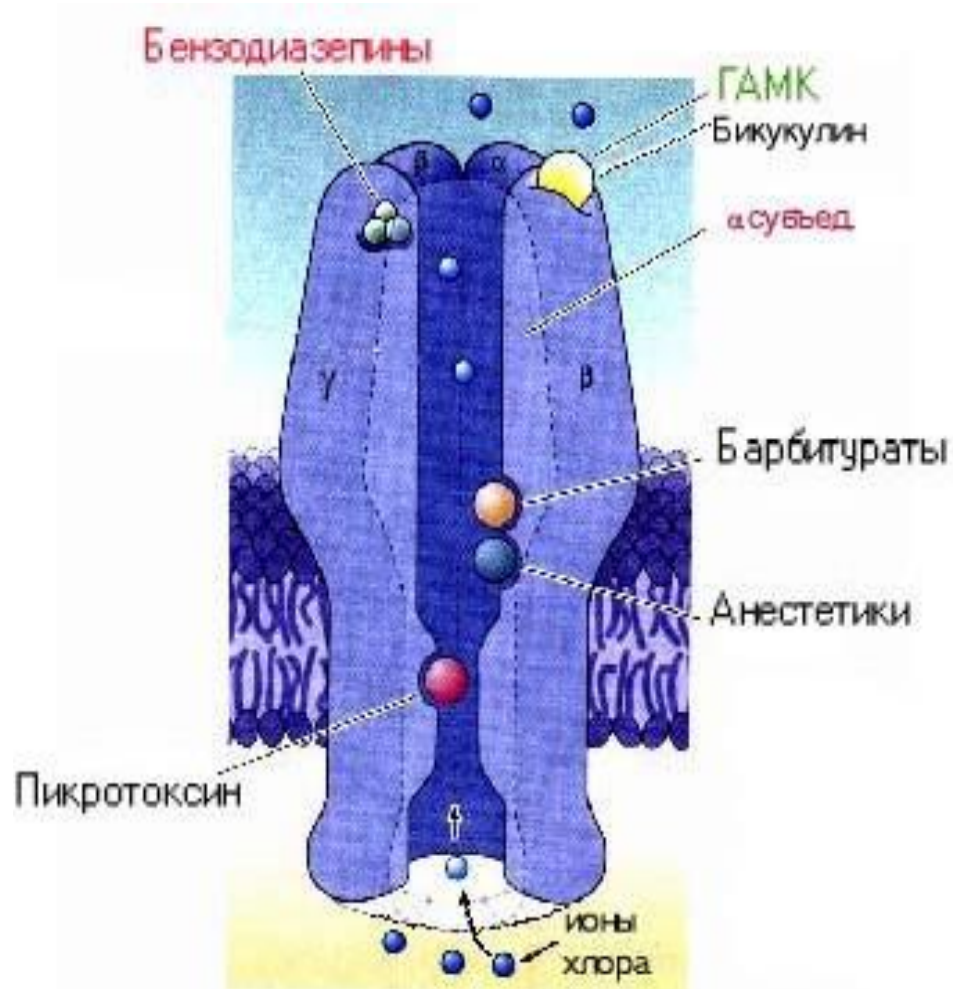
ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ (АНКСИОЛИТИКИ)

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
аллосте-рическим
участком ГАМК_A
рецептора**

**Торможение
сопряжено с
гиперполяризацией
постсинаптической
мембраны из-за увели-
чения 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