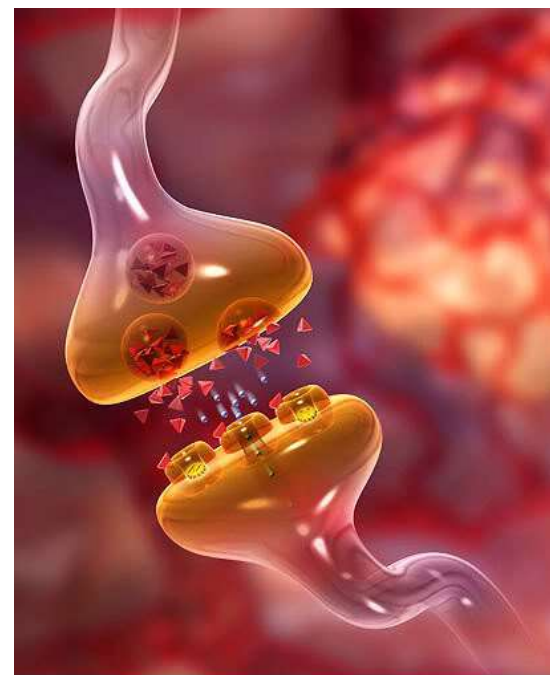
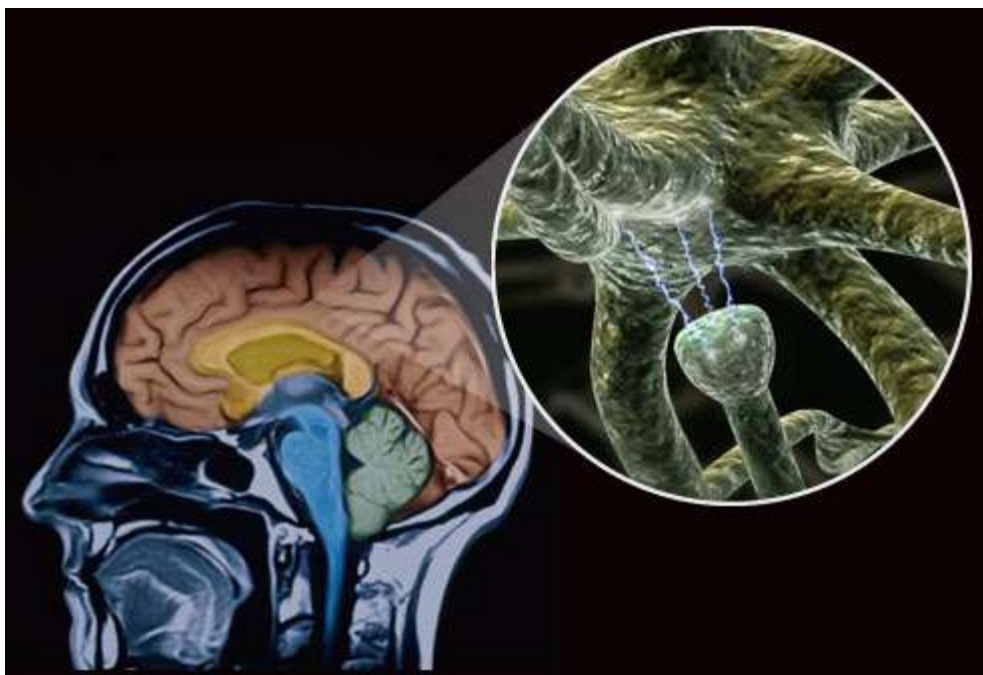




Средства, влияющие на ЦНС. Психотропные средства (снотворные, транквилизаторы, седативные, нейролептики)

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.

Нейромедиаторы

```
graph LR; A[Нейромедиаторы] --- B[ВОЗБУЖДАЮЩИЕ]; A --- C[тормозные]
```

A diagram illustrating the classification of neurotransmitters. A central green box labeled 'Нейромедиаторы' (Neurotransmitters) is connected by two lines to two separate boxes on the right. The top box is red and labeled 'ВОЗБУЖДАЮЩИЕ' (Excitatory), and the bottom box is blue and labeled 'тормозные' (Inhibitory).

ВОЗБУЖДАЮЩИЕ

тормозные

Основные нейромедиаторы ЦНС

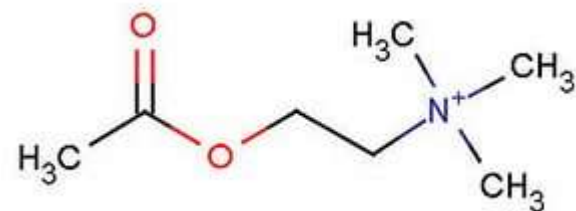
Аминокислоты

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



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
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

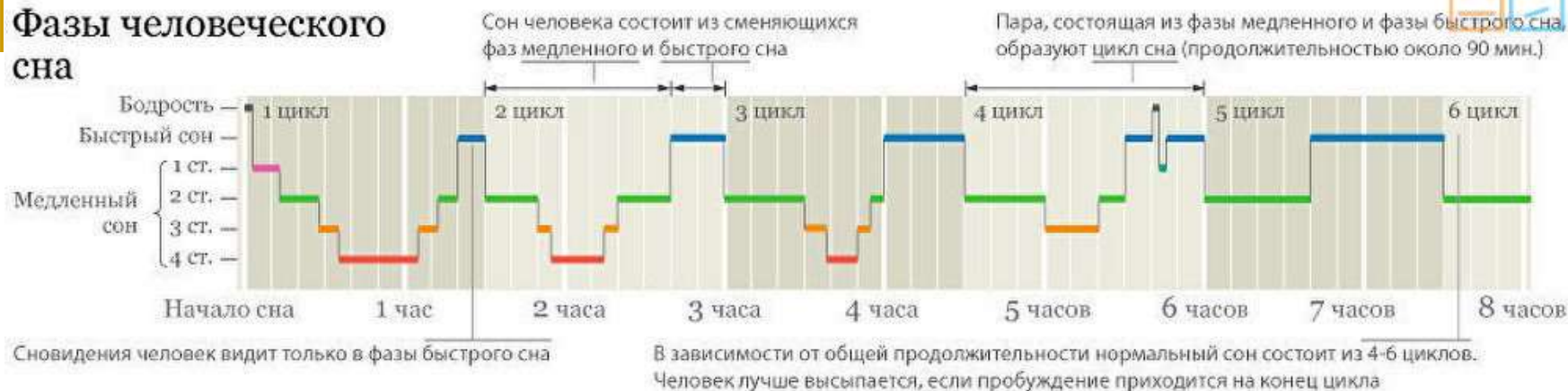
- активный процесс, при котором функция гипногенных структур головного мозга повышена, а активирующей восходящей ретикулярной формации понижена

НАРУШЕНИЯ СНА

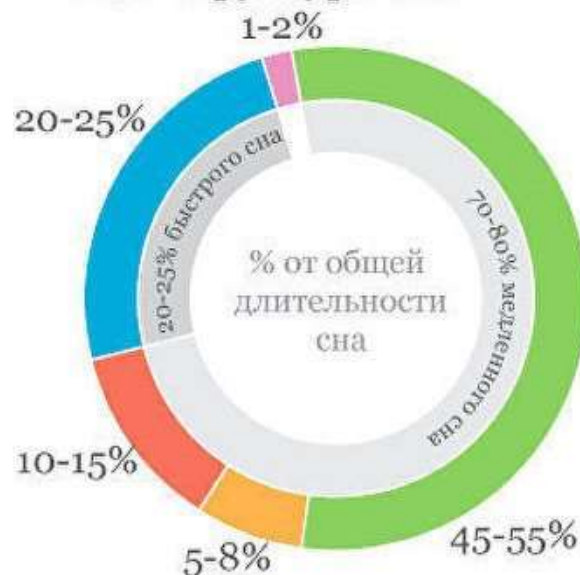
- ◆ **Эмоциональная (юношеская)** —
нарушен процесс засыпания
(неврастения, переутомление)
- ◆ **Старческая** — кратковременный сон
(2–5 ч), после чего больной не может
уснуть (склероз сосудов головного
мозга)
- ◆ **Патологическая** — нарушены фазы
и стадии сна (боль, невроз и пр.)

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

Медленный сон: 2 стадия

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

Медленный сон: 3 и 4 стадии

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

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

Физиология



снижение мышечной активности



медленные движения глаз



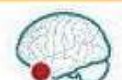
замедление сердечного ритма
снижение температуры тела



дальнейшее снижение мышечной активности



приток крови к мышцам



усиленная выработка гормона роста



быстрые движения глаз («просмотр снов»)



приток крови к головному мозгу

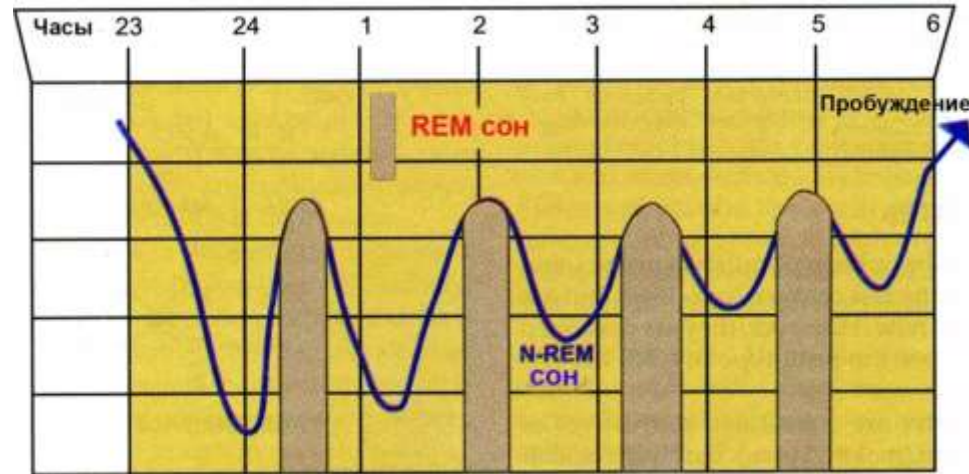


повышение артериального давления



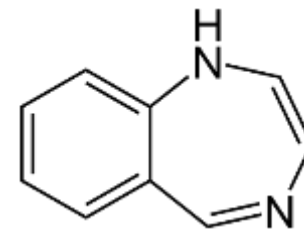
нерегулярная частота сердечного ритма и дыхания

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

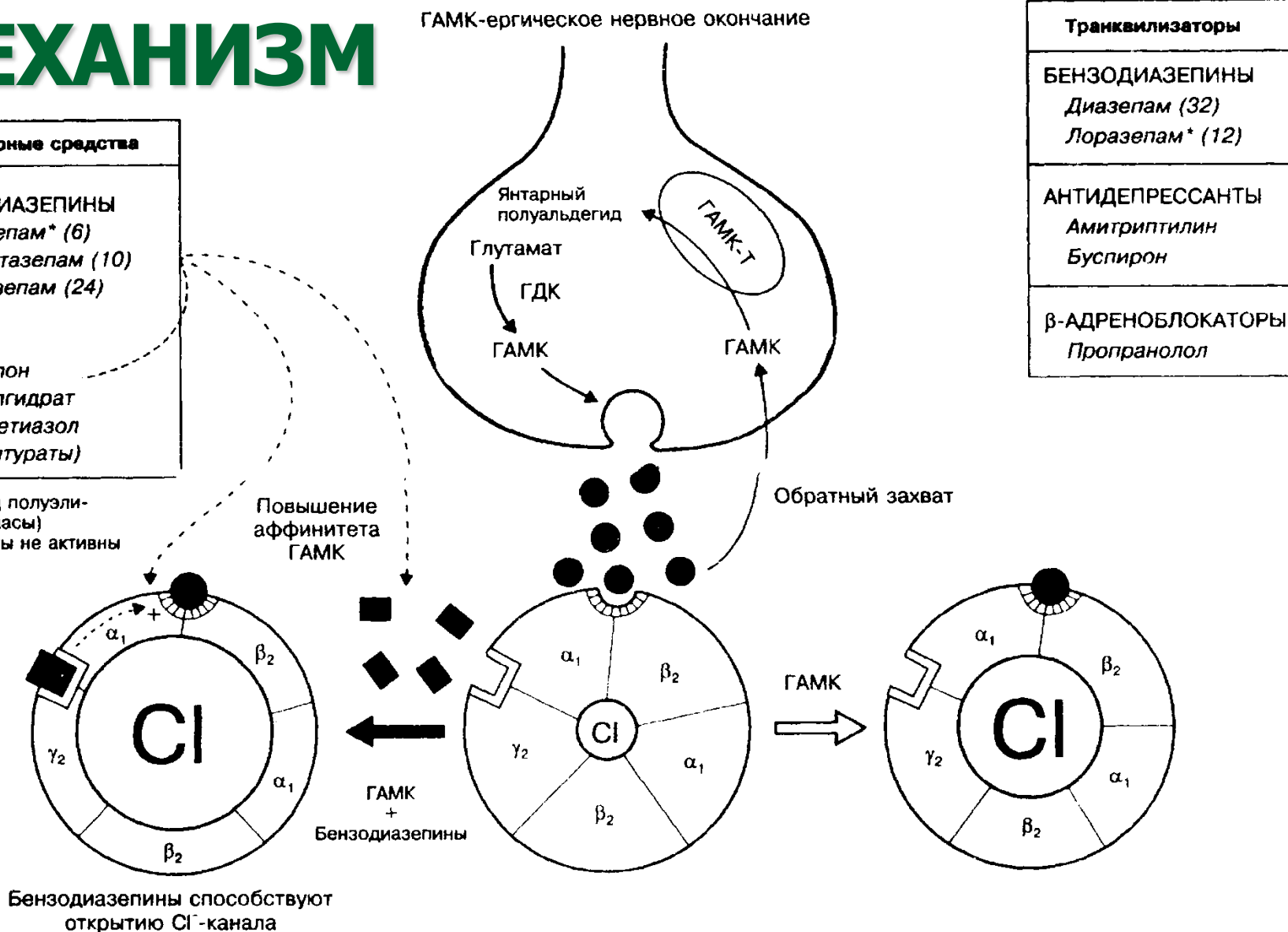
Препараты разных фармакологических групп.

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

МЕХАНИЗМ

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

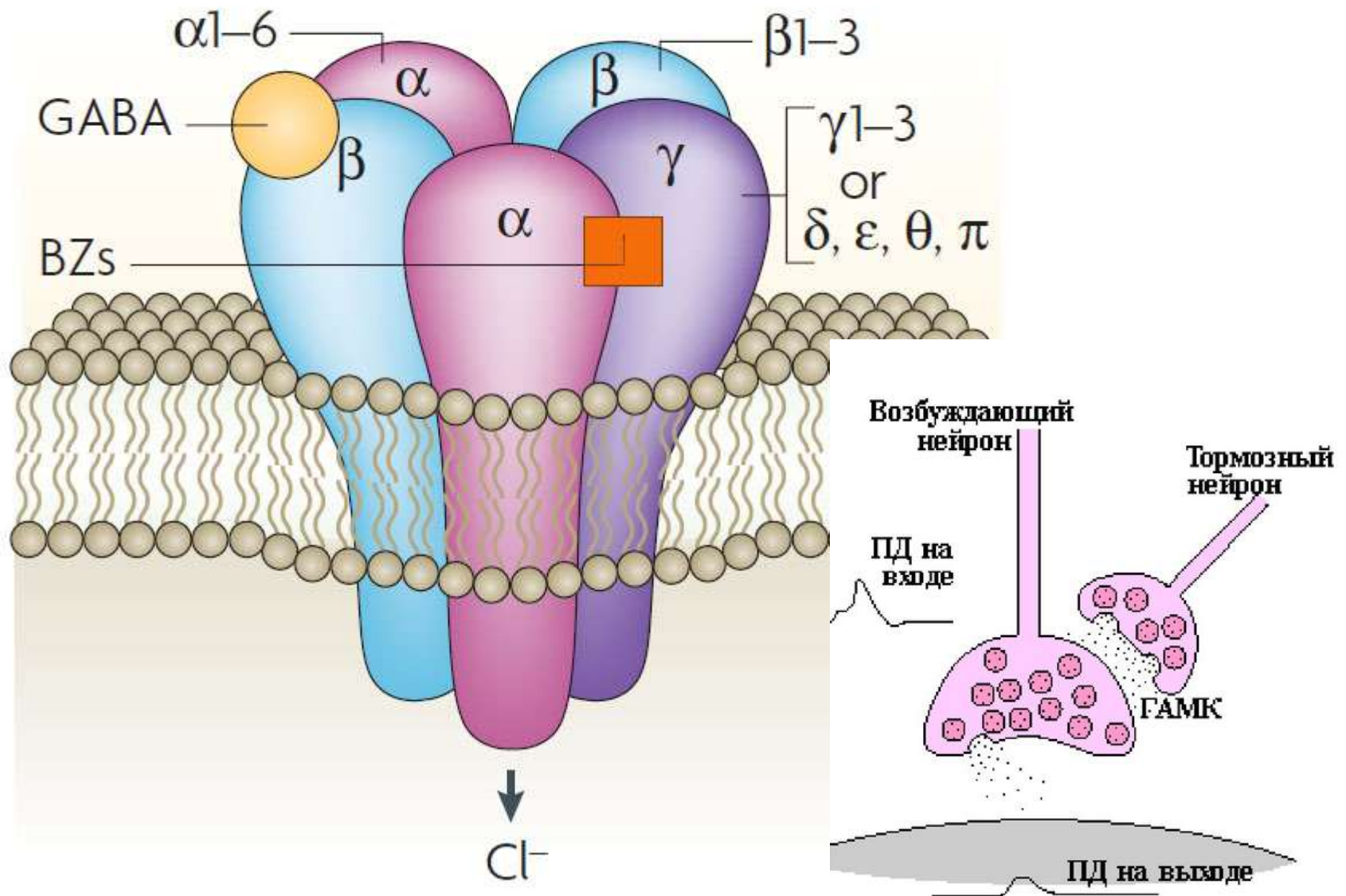
() = Период полуэлиминации (часы)
 * Метаболиты не активны



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

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

GABA_A receptor



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

Фармакологические эффекты производных бензодиазепина в зависимости от дозы



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

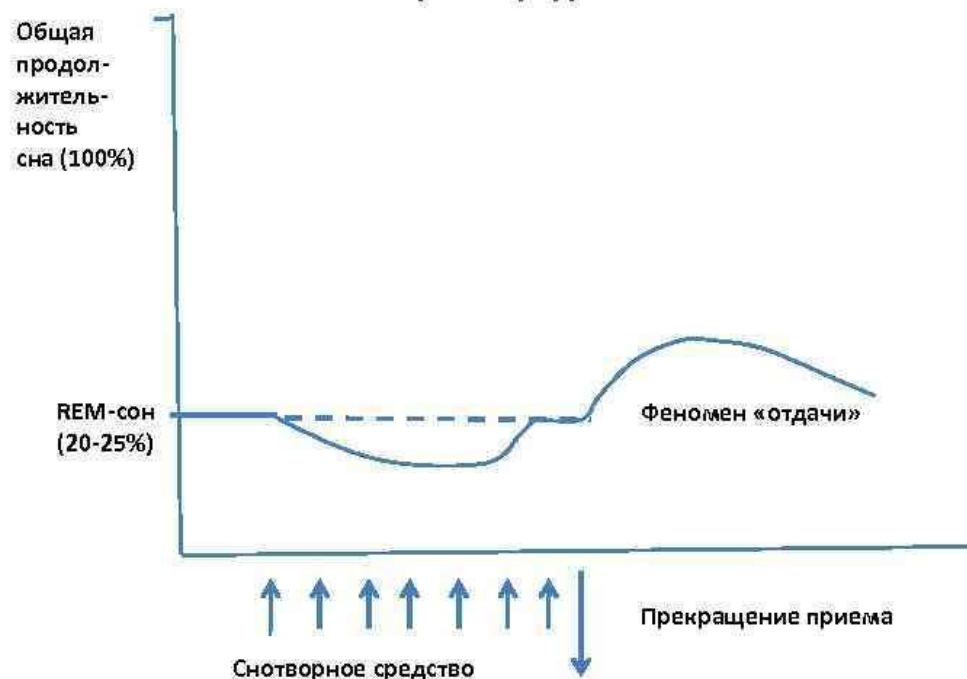
Побочные эффекты барбитуратов

- ◆ **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**



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.

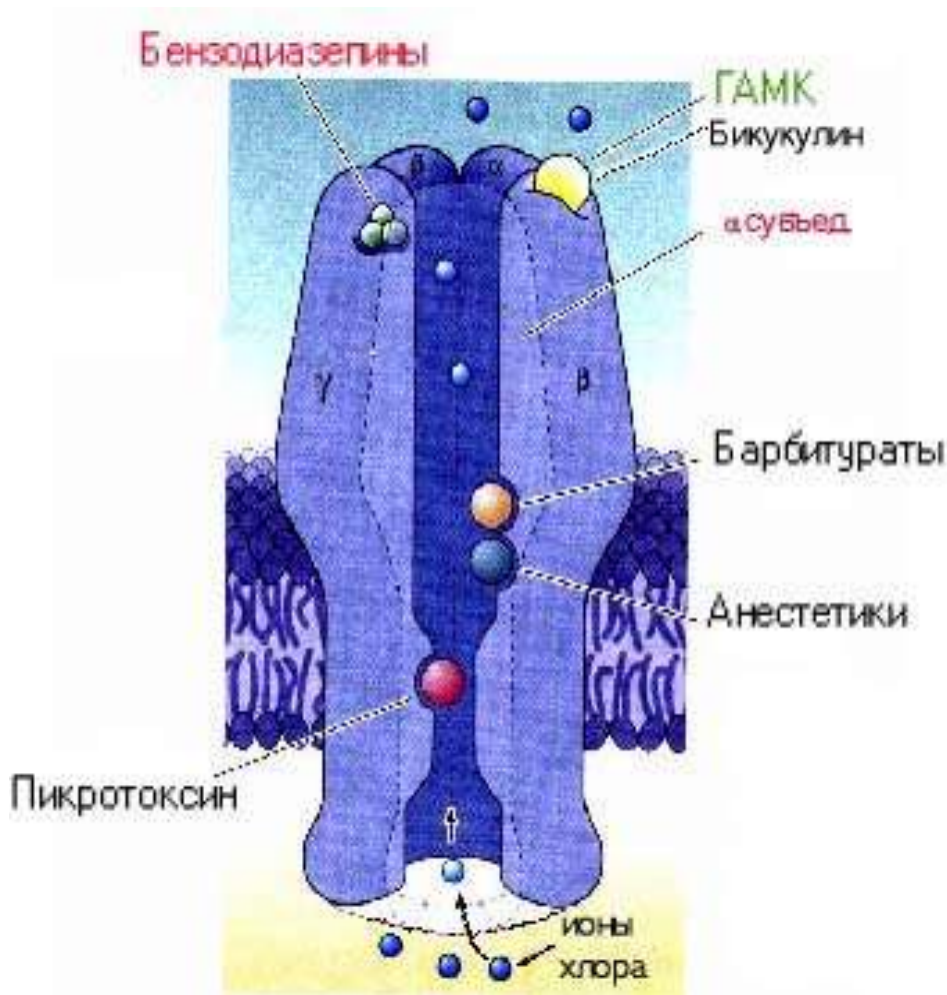
ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ (АНКСИОЛИТИКИ)

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

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ (АНКСИОЛИТИКИ)

- **Агонисты бензодиазепиновых рецепторов**
 - **Длительного действия ($T_{1/2}=24-48\text{ч.}$)**
 - **дiazepam *** (сибазон, седуксен, валиум)
 - **феназепам ***
 - **хлордiazепоксид *** (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 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



Седативные средства

✗ СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

- ✗ Седативные средства (лат. *sedatio* – успокоение) – препараты, оказывающие умеренное успокаивающее действие в результате понижения возбудимости ЦНС и ее реактивности к различным раздражающим стимулам.

✗ *Механизм действия*

- ✗ Усиливают и локализуют процессы торможения в коре головного мозга **(бромиды)**. Снижают возбудимость ретикулярной формации и коры головного мозга **(растительные)**.

Классификация седативных средств.

- Препараты на основе растительных экстрактов – *настойки валерианы, пустырника, пиона, пассифлоры*
- Бромиды – *натрия бромид, калия бромид*
- Барбитураты в малых дозах (1/5 от снотворных)
Фенобарбитал, этаминал-натрий
- Комбинированные препараты – *белласпон* (фенобарбитал, алкалоиды красавки, эрготамина), *валокардин* (фенобарбитал, этилбромизовалерианат, мятное масло, хмелевое масло), *ново-пассит* (комплекс растительных экстрактов)



Нейролептики

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 тioxсанта*

- ❑ Хлорпротиксен* (труксал)
- ❑ Тиотексин

■ *Производные бутирофенона*

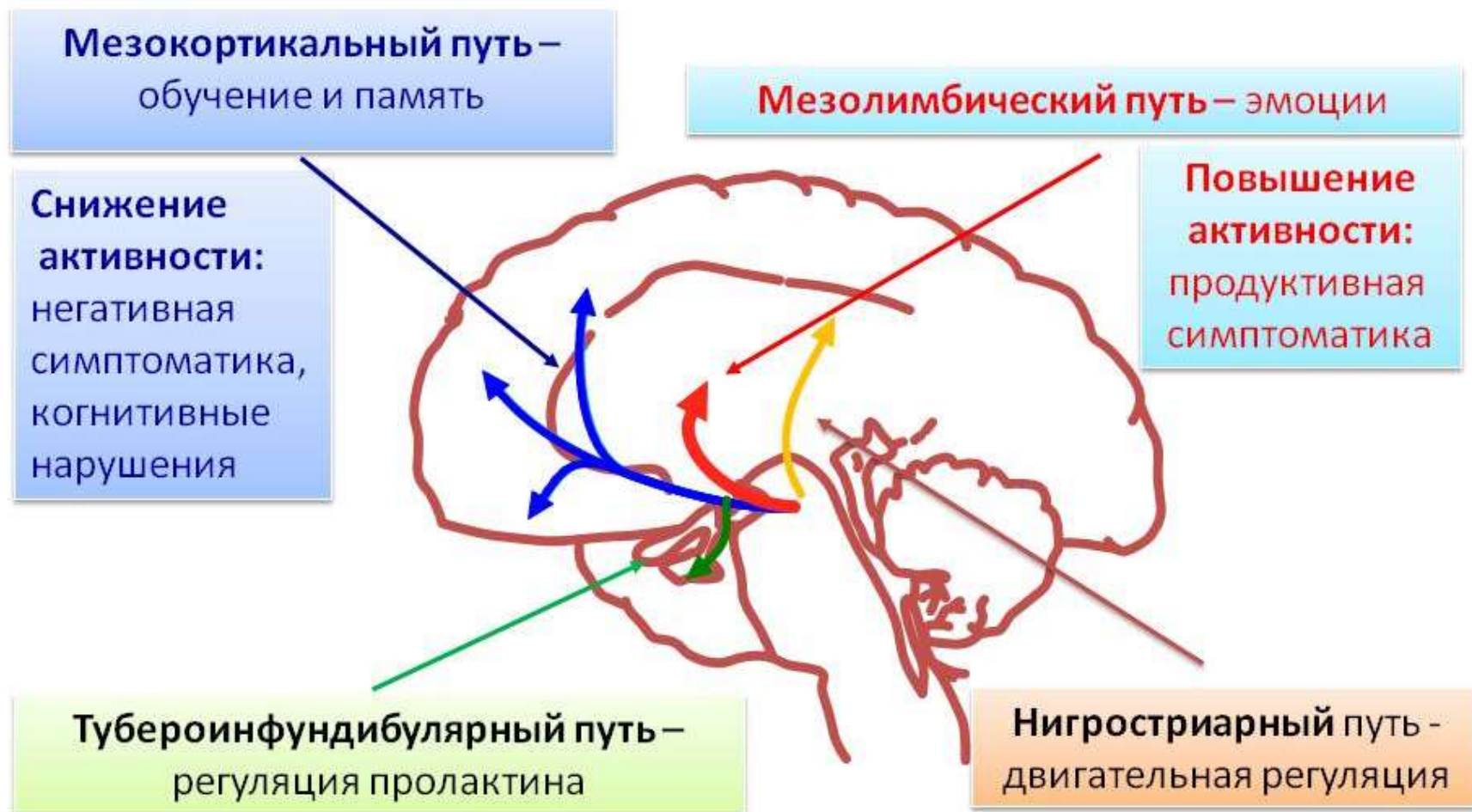
- ❑ Галоперидол*
- ❑ Дроперидол*

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

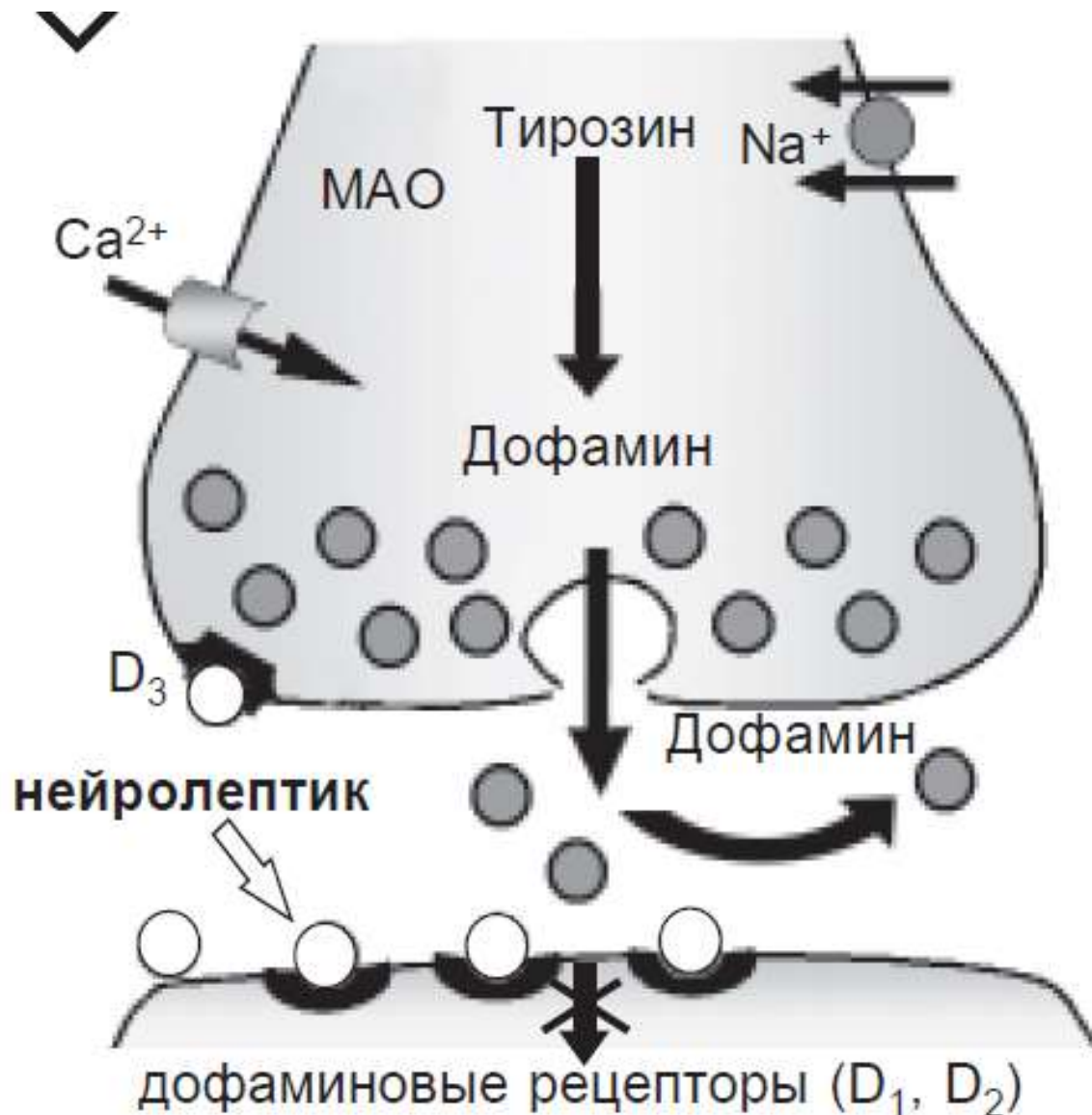
Атипичные

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

ДОФАМИНОВАЯ ГИПОТЕЗА ШИЗОФРЕНИИ



ДЕЙСТВИЕ ТИПИЧНЫХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ



Локализация

Мезолимбическая
и мезокорти-
кальная 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)**

ДЕЙСТВИЕ АТИПИЧНЫХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ В СТРИАТУМЕ



Снижен риск развития паркинсонизма

Негативные

- нарастающая пассивность (и в деятельности, и в социальных контактах);
- сужение спектра интересов, круга знакомств, двигательная заторможенность, обеднение речи;
- когнитивные нарушения (внимание, память, мышление).

Продуктивные

- галлюцинации (чаще всего слуховые, в виде голоса/голосов);
- бред (устойчивые убеждения пациента в чем-либо противоречащие окружающей действительности);
- деперсонализация и дереализация (ощущение размытости границ собственной личности, «Я» и окружающего реального мира).

Аффективные

- депрессия (нередко сопровождающаяся суицидальными явлениями);
- угнетенное эмоциональное состояние, амбивалентность эмоций.

СПЕКТР 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

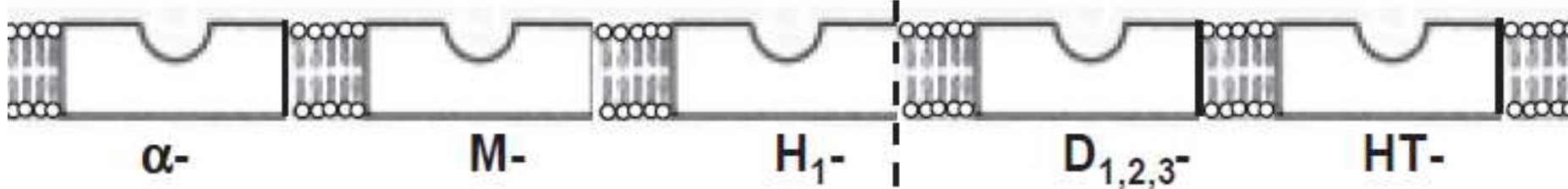
Седативные:

дроперидол >
аминазин >
левомепромазин >
хлорпротиксен >
клозапин > неулептил

Антипсихотики:

галоперидол >
пимозид >
флушпирилен >
трифтазин >
этаперазин > сульпирид

нейролептическое



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 H_1 -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**
- **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**