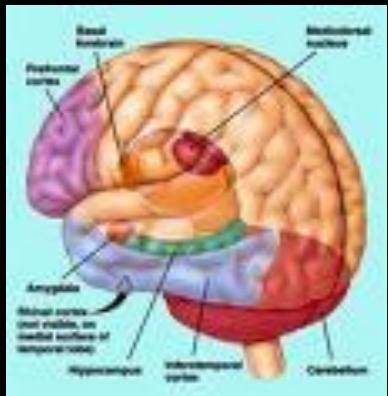


Психотропные препараты. Седативные. Анксиолитики (транквилизаторы). Антисихотики (нейролептики), Тимоизолептики (нормотимики)



ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Препараты *угнетающие* ЦНС

1. Седативные препараты
2. Антипсихотические (нейролептики)
3. Анксиолитики (транквилизаторы)

Препараты *стимулирующие* ЦНС

1. Антидепрессанты
2. Психостимуляторы
3. Ноотропные средства
4. Общеукрепляющие (адаптогены)

Препараты *нормализующие* ЦНС

1. Нормотимики (тимолептики, тимоаналептики)

Психотомиметики (психодислептики)

1. Пр.индола – ЛСД-25, псилоцибин;
2. Пр.канабинола – гашиш, марихуана, анаша;

Седативные препараты

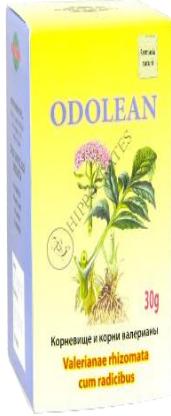


- **Бромиды** – bromura de sodiu (Natriu bromid), bromura de potasiu (Kaliu bromid).
- **Бензодиазепины** (в малых дозах) – diazepam, clordiazepoxid etc.
- **Барбитураты** (в малых дозах) – babital sodiu, fenobarbital.
- **H1 – антигистаминные** – difenhidramina, prometazină, cloropiramină, clemastina.
- **Растительные препараты** – odolean (Valeriana), păducel (Crataeques), talpa gâștei (Leonurus).
- **Комбинированные препараты** – corvalol, valocordin, beloid, novo-pasit, corvaldin, persen, extraveral, sanosan, belataminal .



Показания к применению седативных

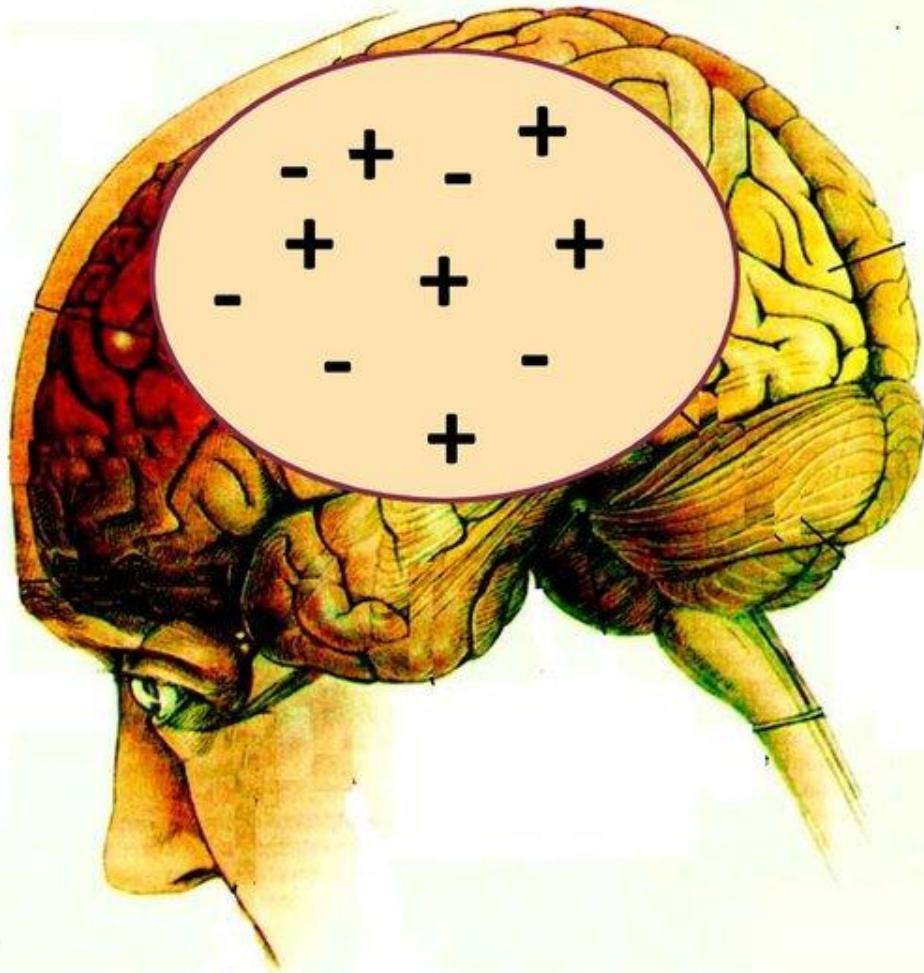
- Повышенная раздражительность
- Астено-невротические состояния;
- Нарушения сна
- Психосоматические заболевания
(нейровегетативная дистония, ГБ, экзема, нейродермит и др.).



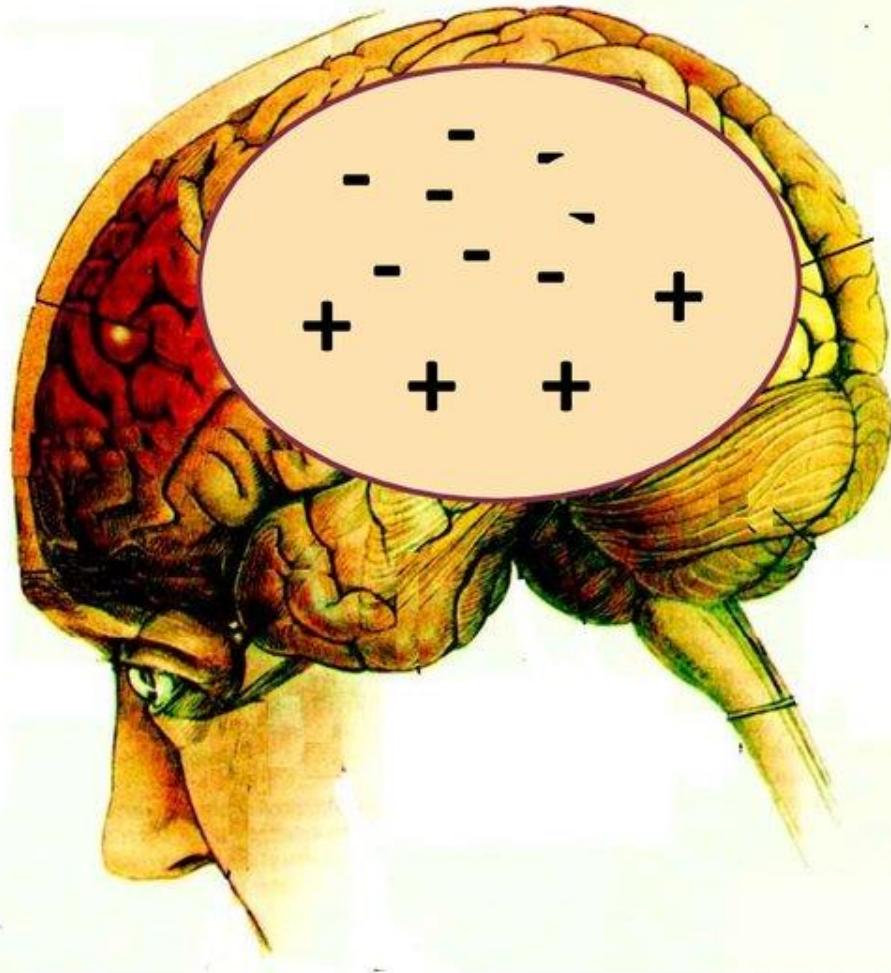
Бромиды как седативные

- Седативное действие обусловлено усилением торможных процессов в ЦНС, Облегчают выработку тормозных условных рефлексов и угасания возбуждающих рефлексов.
- Эффект зависит от типа и функционального состояния ЦНС.
- ↓ эмоциональные и двигательные реакции на внешние факторы,
- Способствуют наступлению и углублению сна.
- Хорошо всасываются в ЖКТ и распределяются внеклеточно.
- Выводятся медленно через почки, потовые железы, железы желудка и через молоко.
- Т0,5 12 дней , а следы отмечаются и через месяц и более.
- Бромиды используются редко из-за способности к куммуляции и развития хронического отравления (бромизма),

Влияние бромидов на процессы торможения



До введения
бромидов



После введения
бромидов

H1-антигистаминные как седативные

- Препараты 1-го поколения (**difenhidramina, prometazina, cloropiramina etc.**) обладают выраженным седативным эффектом.
- У препаратов 2-го поколения (**clemastina, alimemazina, azatadina**) умеренный, а у препаратов 3-го поколения (**cetirizina, meclazina, clorfeniramina, astemizol, terfenadina, etc.**) слабый благодаря блокаде H1-рец ЦНС.
- H1-антигистаминные препараты потенцируют других средств с угнетающим действием на ЦНС, в том числе алкоголя.
- Седативный эффект часто может быть нежелательным при амбулаторном лечении.





Растительные препараты

- Содержат эфирные масла, алкалоиды, сапонины, органические вещества используемые с древних времен как седативные благодаря:
- ↓ процессов возбуждения в ЦНС,
- Модуляции реактивности на внешние раздражители
- Способствуют наступлению сна.
- Показаны в начале лечения соматических заболеваний с преобладанием нервного фактора (повышенная раздражительность)



Анксиолитики (транквилизаторы)

- лекарственные препараты, способные уменьшать выраженность тревоги, страха и эмоциональной напряженности



Анксиолитики

- Агонисты бензодиазепиновых рецепторов:
- производные бензодиазепина - diazepam, fenazepam, clordiazepoxid, oxazepam, nitrazepam, clorazepat, lorazepam, clobazam, temazepam, bromazepam, alprazolam, estazolam.
- Агонисты серотониновых рецепторов: Производные азаспиродекандиона:
buspironă, gepironă, ipsapironă, tiospironă
- Средства с другими механизмами действия:
benactizină (amizil), benzoclidină, hidroxizină, мепробамат, benzoactamină, opipramol, trimetazină, fenibut, propranolol, clonidină, proroxan, piracetam.

Производные бензимидазола - афобазол

Механизм действия анксиолитиков

- **Бензодиазепинов**
- Действуют на специфические **бензодиазепиновые рецепторы**, которые связаны с **ГАМК-А рецепторами**, и посредством аллостерической регуляции изменяют конфигурацию рецептора так, что его сродство к ГАМК увеличивается
- Обладая **ГАМК**-ergicеским действием, повышают эффективность эндогенной **ГАМК**, облегчают **ГАМК**-ergicескую передачу
- **Агонисты серотонина** (**буспирон**) - связан с стимуляцией пресинаптических **5-HT1a**-серотониновых **рецепторов**, с ингибированием серотонинэргических процессов со снижением синтеза и освобождения серотонина
- **Препараты других групп:**
 - Блокада М-холинорецепторов (гидроксизин, бенактизин);
 - Блокада бета-адренорецепторов (пропранолол);
 - Блокада альфа-адренорецепторов (пророксан);
 - Блокада серотониновых и H1-гистаминовых рецепторов (гидроксизин);
 - Стимуляция альфа2-адренорецепторов в ЦНС (клонидин)

Механизм действия ГАМК-ергических средств

ГИПЕРПОЛЯРИЗАЦИЯ



Аллостерическое взаимодействие



Флумазенил – блокатор БДР, антагонист БД транквилизаторов

Нейрохимические механизмы действия анксиолитиков



Основные эффекты транквилизаторов

- 1. Анксиолитический** - устраняют чувства тревоги, неспокойствия, страха, агрессивности, раздражительность, вызывают спокойствие, безразличие, уменьшение двигательной активности, устранение соматических и эндокринных расстройств; состояние оценивается адекватно
- 2. психо-седативный** – уменьшения реагирования на внешние раздражители, эмоционального состояния
- 3. Снотворный**
- 4. Стимулирующий** – повышение инициативы, принятия решений, тенденции к лидерству
- 5. Противосудорожный**
- 6. Миорелаксирующий**
- 7. Антидепрессивный** – устранение явлений паники, боязни (alprazolam)
- 8. Неспецифический противорвотный** (за счет анксиолитического и психо-седативного эффекта)
- 9. общеанестезирующий**

Показания к применению транквилизаторов

- Нарушения сна
- Неврозы
- Неврозоподобные состояния
- Невротические и психо-вегетативные синдромы при:
нервно-психических заболеваниях;
Соматических заболеваниях (ИБС, ГБ, БА, язвенная болезнь и др.)
- Предменструальный синдром;
- Состояния невроза при посещение медицинских учреждений (особенно у детей); подготовка
к диагностическим и лечебных процедурам
- Премедикация, постоперационный период
- Эпилепсия
- Судороги неясной этиологии (столбняк, эклампсия и др.).
- Ночной энурез
- Психотические реакции у алкоголиков (*delirium tremens*, абstinентный синдром).
- Индукция, поддержание и дополнение наркоза
- Профилактика тошноты и рвоты (в сочетании с противорвотными средствами)
- Спастические состояния скелетных мышц

Показания к использованию транквилизаторов



Анксиолитический эффект:

- **Неврозы, невротические реактивные состояния**
- **Экстремальные состояния (СТРЕСС)**
- **Приступы панических страхов, сомнамбулизм (снохождение)**
- **Купирование абстинентного синдрома**

Седативный эффект:

- **Бессонница, нарушение засыпания (нитразепам)**
- **Для потенцирования наркоза , анальгезии
(атаральгезия – в/в диазепам + морфин)**

Миорелаксантный эффект:

- **Для купирования судорог (Диазепам)**
- **В комплексной терапии эпилепсии, хореи и др.
судорожных заболеваний (Клоназепам)**

Противопоказания

- Индивидуальная непереносимость или повышенная чувствительность к бензодиазепинам
- Миастения
- У водителей и операторов, у лиц требующих точности координации движения
- Тяжелые нарушения функции печени и почек
- Порфирия
- Декомпенсированная сердечная и легочная недостаточность
- Злоупотребление алкоголем и другими средствами угнетающие ЦНС
- Первый триместр беременности
- Большие дозы перед родами
- Грудное вскармливание
- Лекарственная зависимость в анамнезе

Побочные эффекты транквилизаторов

1. Лекарственная зависимость (психическая и реже физическая).

2. Психические ПР:

Сонливость, заторможенность, вялость, нарушение памяти и внимания, медленное реагирование

Депрессии

Антероградная амнезия, затруднения процессов обучения и запоминания

Феномен последействия и отдачи

3.Парадоксальные реакции: Усиление тревоги, страха, раздражительность, судороги и др.

4. Неврологические ПР:

Шаткость походки, нистагм, трепет, нарушение речи и глотания

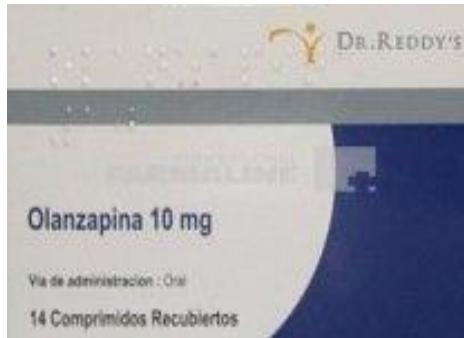
5. Сомато-вегетативные ПР:

Гипотония, замедление сердечного ритма, остановка дыхания, тошнота, рвота, дискомфорт в эпигастрии, повышение аппетита и массы тела, запор, металлический вкус во рту.

Эндокринные: уменьшение либидо, нарушения менструального цикла



•Антипсихотики (нейролептики),



Классификация антипсихотиков по химическому строению

I. Производные фенотиазина

- А. Алифатические

- хлорпромазин (аминацин)
- левомепромазин (тизерцин)

- Б. Пиперазиновые

- перфеназин (этаперазин)
- тиопроперазин (мажептил)
- трифлуоперазин (трифтазин)
- фторфеназин (модитен)

- В. Пиперидиновые

- тиоридазин (сонапакс, меллерил)
- перициазин (неулептил)
- пипотиазин (пипортил)

II. Производные бутирофенона

- Галоперидол, дроперидол, трифлуперидол (тристедил)

Классификация антипсихотиков по химическому строению

Производные дифенилбутилпиперидина

- флуспирилен, пенфлуридол, пимозид

•Производные тиоксантина

- Хлорпротиксен (труксал), Флюпентиксол (флюанксол)

•Замещённые бензамиды

- Сульпирид (эглонил), Тиапридал (тиаприд)

•Производные дигензодиазепина

- Клизапин (лепонекс, азалептин) Оланзепин (зипрекса)

•Производные разных групп

- Резерпин Рисперидон (рисполепт) Султоприд Локсапин

Антипсихотики

“Типичные” - производные фенотиазина, тиоксантина, бутирофенона, дифенилбутилпиперидина - вызывают нарушения функции экстрапирамидной системы – **синдром паркинсонизма**

“Атипичные” – производные дибензодиазепина, бензамиды - вызывают такие негативные реакции очень редко

Механизм действия антипсихотиков

- Блокада дофаминовых рецепторов (D_1, D_2, D_3, D_4)
- Блокада серотониновых рецепторов (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D})
- Блокада M₁-холинорецепторов
- Блокада гистаминовых H₁-рецепторов
- Блокада α₁-адренорецепторов
- Блокируются центральные и периферические рецепторы, но преобладает блокада центральных
- Блокируются как постсинаптические так и пресинаптические рецепторы

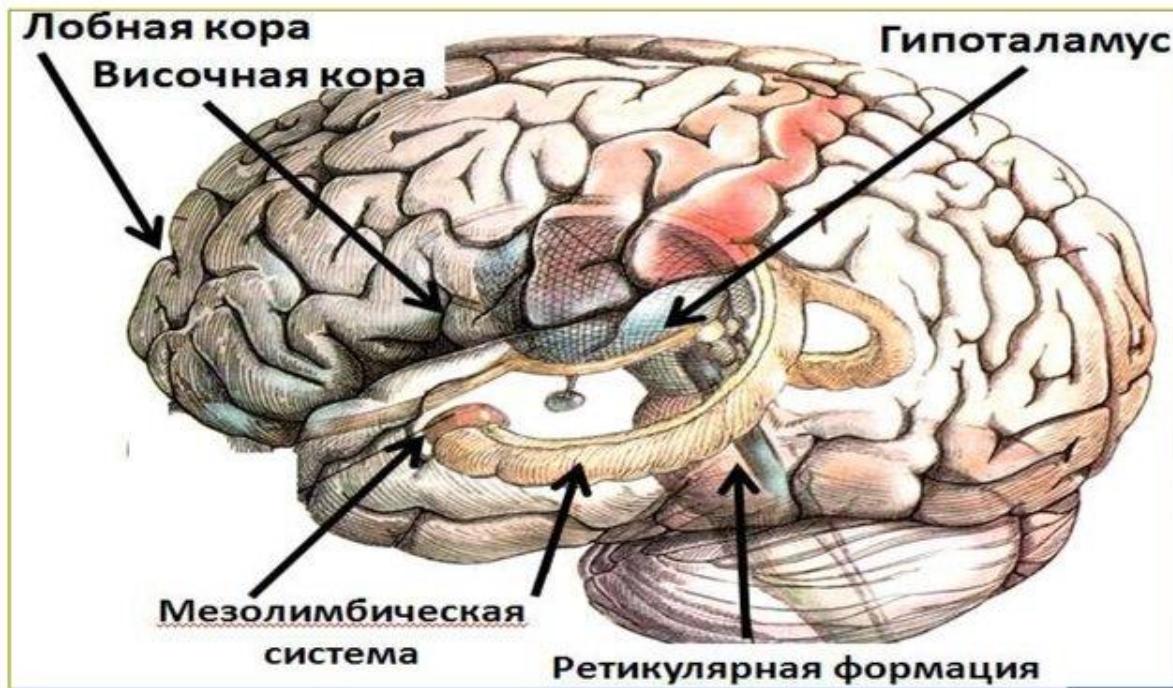




Дофамин

Д1, Д2 –постсинаптические Д3, Д4, Д5 - пресинаптические

- 1) **Мезолимбический путь** (регуляция эмоций)
- 2) **Мезокортикальный путь** (регуляция мышления)
- 3) Гипоталамус (регуляция t^o и эндокринных функций)
- 4) Экстрапирамидная система (регуляция двигательных функций)
- 5) Пусковая зона рвотного центра (ствол мозга – стимуляция рвотного центра)



Механизм антипсихотического действия НЛ

В мезолимбической и мезокортиkalной системе блокируют D2Р



Исчезновение галлюцинаций, бреда, асоциальных черт, нормализация поведения

По активности:

Галоперидол

Фторфеназин

Трифтазин

Клизапин

Сульпирид

Хлорпротиксен

Аминазин

Левомепромазин

Блокада рецепторов

- Сухость во рту
- Нарушение зрения
- Затруднение мочеиспускания
- Запор

Блокада дофаминовых рецепторов

Антисихотический эффект → Исчезновение бреда галлюцинаций



Фармакодинамика антипсихотиков

Антипсихотический эффект – в основе дофаминоблокирующее и меньше серотониноблокирующее действие

- устраняют нарушения поведения и изменения личности;
- устраняют продуктивную симптоматику психозов (бред и галлюцинации, мании),
- Эффекты реактивирования, возвращения воли и интереса к окружающему

Седативный эффект – в основе альфа-адреноблокирующее и меньше М-холиноблокирующее и H1-антигистаминное действие

- Сонливость, слабость, ↓ нервного напряжения, возбуждения и агрессивности, апатия, выраженная двигательная и психическая заторможенность
- Подавление воли, инициативы, безразличие к окружающему
- Устраниют психомоторное возбуждение без нарушения сознания

Фармакодинамика антипсихотиков

Противорвотный эффект - в основе дофаминоблокирующее и меньше серотониноблокирующее действие триггер зоны рвотного центра.

• Эффективны при рвоте вызванной:

- некоторыми продуктами метаболизма,
- при некоторых патологических и физиологических состояниях (азотемии, мигрени, беременности, радиационной болезни),
- некоторыми лекарствами (morphină, ароморфинă, противоопухолевыми etc),
- во время и после наркоза.

Миорелаксирующий эффект : угнетение супраспинальной регуляции мышечного тонуса

Противосудорожный эффект : влияют на порог судорог.

Гипотермический эффект: ↓ активности центра терморегуляции (альфа-адреноблокирующее и серотониноблокирующее действие), расширение сосудов и увеличение теплоотдачи,

• Более выражен при повышенной температуре окружающей среды и применении наркозных средств.

Усиление действие средств для наркоза, снотворных, наркотических аналгетиков. алкоголя

в основе альфа-адреноблокирующее и меньше М-холиноблокирующее и H1-антигистаминное действие

- Усиливается сила и продолжительность действие.
- Одновременно повышается и неблагоприятное действие на жизненно-важные центров
- droperidol + fentanyl (talamonal) - нейролептанальгезия.

Вегетативные и эндокринные эффекты

- Гипотензивный эффект – центральное и периферическое альфа-адреноблокирующее действие и более выражен в начале лечения и на фоне повышенного АД.
- Атропиноподобные эффекты – М-холиноблокирующее периферическое действие с сухостью во рту, гипосаливацией, запором, нарушениями мочеиспускания, снижение моторики, мидриаз и др.
- ↓ освобождения рилизинг-гормонов гипоталамуса и ↓ секреции АКТГ, ТТГ, АДГ, окситоцина, гонадотропных гормонов (ЛГ ФСГ).
- ↑ секреции пролактина → ↓ действия гонадотропных гормонов на половые железы → ↓ секреции → атрофия.
- ↑ продукции меланостимулирующего гормона.

Показания к применению антипсихотиков

A. В психиатрии:

- Лечение психозов с галлюцинациями, бредом, маниями, агрессивностью при:
 - шизофрении;
 - маниакально-депрессивном психозе (маниакальная фаза);
 - Психические нарушения при органических заболеваниях мозга;
 - Эндогенные психозы.
- Психомоторное возбуждение при:
 - рецидиве, обострение психических заболеваний;
 - травмы, инфекции, послеоперационный период, психотравматические ситуации (катастрофы и др.);
 - Абstinентный синдром (алкоголизме, наркомании и др.).
- Промежуточные состояния: психопатии, чрезмерная возбудимость, агрессивность, нарушения поведения у детей и пожилых.

Показания к применению антипсихотиков

В. Лечение соматических заболеваний:

- **Вегетоневрозы** при ИБС, язвенной болезни, климактерический период и др.;
- **Тошнота и рвота:** центрального генеза, послеоперационная и после наркоза, радиационной болезни, заболевания ЖКТ, вызванная лекарствами (опиоиды, дигоксин, эстрогены,цитотоксическими препаратами.);
- **Гипертензивные кризы** (droperidol, clorpromazină, levomepromazină) при неэффективности других препаратов;
- **Комплексное лечение травматического, ожогового шока** после стабилизации ОЦК (для улучшения микроциркуляции) (droperidol, clorpromazina, levomepromazina etc),
- **Нейролепанальгезия** при хирургических вмешательствах (talamonal);
- **Потенцирование анальгетиков** при иноперабельных опухолях, тяжелых ожогах (droperidol, clorpromazină etc);
- **Спастические состояния скелетных мышц** после инсультов, травм мозга;
- **Критические состояния лихорадки или для управляемой гипотермии** (clorpromazină, levomepromazină, droperidol etc);
- **Как вспомогательные препараты** при судорогах неясной этиологии

Противопоказания к применению антипсихотиков

- Индивидуальная непереносимость
- Закрытоугольная глаукома
- аденома предстательной железы
- Порфирия,
- паркинсонизм, эпилепсия
- феохромоцитома (для бензамидов)
- Аллергические реакции в анамнезе
- Тяжелые нарушения функций почек и печени
- Заболевания ССС в стадии декомпенсации
- Артериальная гипотензия выраженная или стабильная
- Интоксикация веществами, возбуждающими ЦНС
- Коматозное состояние вызванное барбитуратами и алкоголем
- Беременность (особенно 1-й триместр) и лактация
- Гематологические заболевания
- Состояния гиперкоагуляции
- Выраженный атеросклероз и сосудистые поражения головного мозга

Побочные эффекты антипсихотиков

- **со стороны ЦНС:**

- Седация, сонливость, депрессия.
- Депрессивный синдром с явлениями суицида.
- Преходящие состояния возбуждения в первые 2 недели лечения („парадоксальная реакция”).
- Делириозные состояния с вегетативными симптомами,
- Угнетение жизненно важных центров (дыхательный etc).
- Парадоксальный токсический психоз – обострение психической симптоматики, нарушения сознания, бессонница или седация, экстрапирамидный нарушения.
- Парадоксальные эффекты – возникновение новых психических симптомов

Побочные эффекты антипсихотиков

феномен отдачи при резкой отмене особенно с антипсихотическим действием и выраженным холиноблокирующим действием: тошнота, рвота, головные боли, беспокойства, бессонница

- **Офтальмологические нарушения:**
- ретинопатия, помутнение хрусталика,
- меланоз конъюктивы, пигментный кератоз,
- ↑внутриглазного давления, мидриаз, скатом (слепота)
- **Аллергические реакции:** фотосенсибилизация, крапивница, кожные высыпания, эксфолиативный дерматит.
- **Токсическое или иммуноаллергическое поражение костного мозга:** лейкопения, обратимый агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

Побочные эффекты антипсихотиков

Вегетативные симптомы:

- **ССС:** ↓ АД до коллапса, заложенность носа, тахикардия, аритмии, отрицательный ино- и батмотропный эффект (альфа-адреноблокирующее действие);
- **ЖКТ:** сухость во рту, запор, кишечная непроходимость, иногда парадоксальная тошнота и рвота, желтушность (М-холноблокирующее действие);
- **Печень:** токсический гепатит с желтухой (пр.фенотиазина)
- **урологические:** затрудненность мочеиспускания, задержка мочи с инфекциями (М-холноблокирующее действие) и нарушения эякуляции (alfa-АБ действие).

Эндокринные нарушения:

- у женщин - amenорея, галакторея, фригидность, ложные тесты на беременность, снижение либидо,
- У мужчин - гинекомастия, сексуальные нарушения (снижение либидо, нарушения эрекции и эякуляции), повышение массы тела.
- гипергликемия.

Побочные эффекты антипсихотиков

Экстрапирамидные нарушения.

Лекарственный паркинсонизм – ригидность, брадикинезия, трепет, зайчий синдром

акатизия

- agitație motorie necontrolată, cu tendință de mișcare continuă în poziție aşezat sau culcat, uneori asociată cu neliniște și frică.

Острые дистонические реакции:

- se manifestă prin: spasme tonice, protruzia limbii, grimase faciale, crize oculogire, torticolis, opistotonus

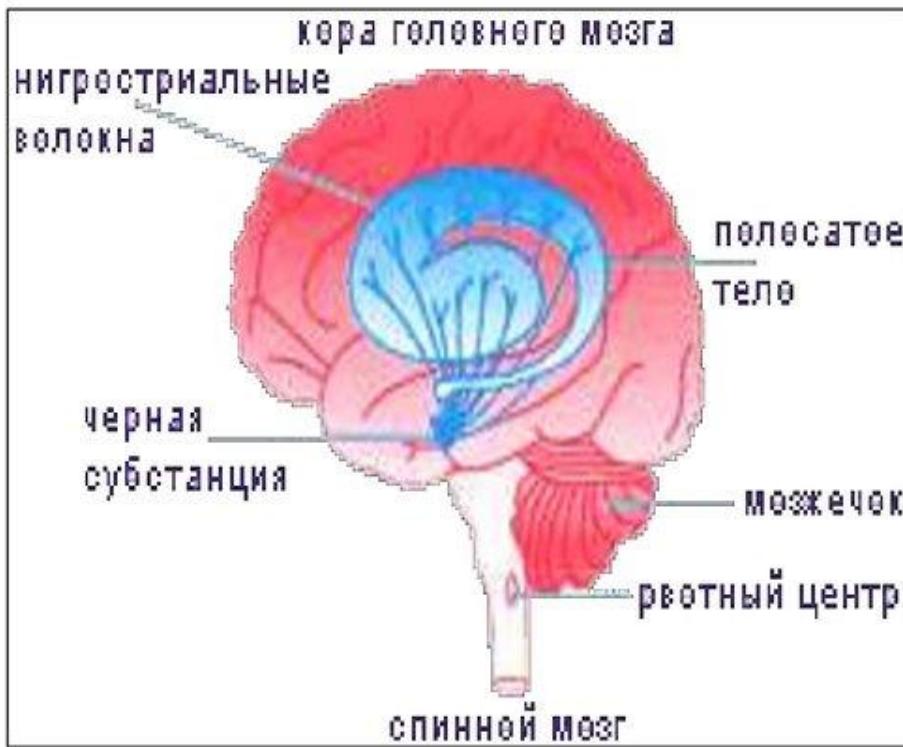
Поздние дискинезии

- deskinezii orale și faciale (mișcări de mestecare, mișcări ale limbii, grimase faciale) asociate, cu tulburări motorii hiperkinetice de tip coreoatetozic.

Злокачественный нейролептический синдром:

Повышение температуры, нарушение сознания, повышение мышечного тонуса, дискинезии, вегетативные нарушения, нарушения глотания, угнетение дыхания, глазодвигательные расстройства

Экстрапирамидные расстройства (лекарственный паркинсонизм)



Проявляются:

Мышечной ригидностью - ↑ тонуса скелетных мышц

Тремором – постоянное непроизвольное дрожание

Гипокинезией - скованностью движений

Вызывают все типичные НЛ:

Галоперидол > трифтазин
> аминазин > фторфеназин >
тиоридазин > хлорпротиксен >
сульпирид

Корректор – Циклодол

(центральный МХЛ)

Не вызывают атипичные НЛ:

Клозапин (Азалептин) –
блокатор D₂, D₄, 5-HT и МХР



Отличия атипичных нейролептиков от типовых «старых»

Типичные нейролептики:

- Сильное и среднее антипсихотическое действие
- Выраженные нежелательные эффекты (ЭПС, нейроэндокринные, адрено- и холинолитические, токсико-аллергические)
- Действуют только на позитивные симптомы шизофрении (изолированный D₂-антагонизм)
- Взывают депрессию, ухудшая эмоциональное состояние и когнитивные функции больных
- Плохая комплаентность
- Нарушают качество жизни больных

Атипичные нейролептики:

- Достаточно выраженное антипсихотическое действие
- Отсутствие или дозависимая ЭПС и нейроэндокринные расстройства
- Практически отсутствуют нежелательные адрено- и холинолитические эффекты
- Действуют на позитивные и негативные симптомы шизофрении (сочетанный D₂- и 5-HT-антагонизм)
- Улучшает когнитивные функции и эмоциональное состояние
- Лучше переносятся больными
- Хорошая комплаентность
- Улучшение качества жизни больных

Фармакокинетика нейролептиков

- Нейролептики всасываются вариабельно и неравномерно при приеме внутрь
- распределяются больше в органах и тканях организма
- Легко проникают через ГЭБ
- Высокие концентрации создаются в легких, печени, почках и надпочечниках
- Биодоступность 30-60%
- Сmax в крови – через 2-6 час,
- Равновесная концентрация препаратов в крови – в среднем через неделю после начала лечения

Фармакокинетика нейролептиков

- Нейролептики связываются с белками плазмы на 85-99%
- Большинство препаратов легко проникают через плаценту (за исключением тиоксантенов) и в небольших количествах – в грудное молоко
- Объем распределения – 10-30 л/кг
- Метаболизм в печени путем окисления, гидроксилирования, деметилирования и конъюгацией
- Некоторые препараты, в т.ч. фенотиазиновые производные, имеют активные метаболиты
- Т0,5 – от 20 до 40 ч а при длительном применении до 4-20 дней
- Большинство нейролептиков выводится в виде неактивных метаболитов почками, некоторые препараты (пипотиазин, хлорпротиксен, дроперидол, тиоридазин) экскретируются преимущественно с желчью

Пролонгированные нейролептики

Препарат	Торговое название	Способ введен.	Длит. действ.
Флуфеназин	Модитен-депо	В/м	2-4 нед
Флуфеназина энантат	Модитен-рет	В/м	1-2 нед
Пипотиазин	Пипортил Л4	В/м	3-4 нед
Галоперидол		В/м	2-3 нед
Тиоридазин	Меллерил-рет	внутрь	1 сутки

Пролонгированные формы нейролептиков обеспечивают:

- Максимальную непрерывность терапевтического воздействия
- Надежный контроль за приемом ЛС у больных, не понимающих необходимости проведения длительной терапии
- Более стабильную и низкую концентрацию ЛС и потому меньшую выраженность НЛР

Пролонгированные формы нейролептиков обеспечивают (2):

- Более низкую суммарную дозу, что снижает риск развития поздних НЛР, в т.ч. и поздней дискинезии, уменьшает общую стоимость лечения
- Для работающих более удобный режим дозирования и улучшение комлаентности больных

Тимоизлептики (нормотимики)

- Лекарства способные устранять циркулярные нарушения настроения, а при профилактическом применении – предупреждать развитие депрессивной и маниакальной симптоматики.

Классификация:

- Соли лития – litiu carbonat, oxibat, clorid, gluconat**
- Вальпроаты – acidul valproic, valproatul de natriu;**
- Пр.карбамазепина - carbamazepină;**
- Блокаторы кальциевых каналлов – verapamil, diltiazem, nifedipina.**



Механизм действия

- Изменение проницаемости мембран для ионов (Na^+ , K^+ , Mg^{++});
- Ингибиование аденилакцилазы и \downarrow цАМФ
- Угнетение освобождения и/или повышение обратного захвата НорАдр, Дофамина и серотонина;
- Литий блокирует возможно инозитол-1-fosфатазу с \downarrow перехода инозитолтрифосфата в фосфатидилинозитол с блокированием физиологических и метаболических реакций нейронов на действие медиаторов;
- Усиление ГАМК-эргической передачи путем ингибиции ГАМК-трансаминазы;
- Повышение тонуса холинэргической системы;
- Модуляция дофаминовых нейронов;

Эффекты

- **Антиманиакальный эффект:**
 - способные устранять циркулярные нарушения настроения,
 - при профилактическом применении – предупреждать развитие депрессивной и маниакальной симптоматики.
- **Слабое антидепрессивное действие.**
- **Регуляция биоритмов, в том числе циркадного путем нормализации цикла сон-бодрствование, особенно при его нарушении.**

Показания к применению нормотимиков

- **Состояния возбуждения при маниакально-депрессивном психозе;**
- **Профилактика обострений при маниакально-депрессивном психозе;**
- **Иногда при психозах с возбудимостью, беспокойством, аффективными нарушениями;**
- **Сочетание с нейролептиками при психозах с манией, повышенным беспокойством;**
- **Сочетание с нейролептиками при шизофрении с психоаффективными нарушениями и делириозных психозах**

Препараты лития

Противопоказания и предосторожности.

- Заболевания почек и почечной недостаточностью (glomerulonefrită, pielonefrită etc.);
- катаракта;
- Беременность (особенно 1-й триместр) и лактация;
- Заболевания сопровождаемые остеопорозом;
- Эутироидизм, гипотироидизм, микседема, безсолевая диета.

Препараты лития – побочные эффекты

в начале :

- **жажда, частые мочеиспускания,**
- **тремор, слабость, седативный эффект,**
- **Снижение либидо,**
- **тошнота, металлический вкус, боли в животе, нестабильный стул.**

позние:

- **Стабильный тремор с медленными, аритмическими движениями, с большой амплитудой пальцев рук, языка, бровей, изменение почерка**
- **Мышечная слабость, дизартрия, повышение массы,**
- **полиурия, полидипсия, иногда нефрогенный несахарный диабет;**

Редко :

- **отеки, симптомы почечной недостаточности, понос или запор,**
- **Снижение внимания и памяти, гипотироидизм,**
- **Снижение либидо, аритмии,**
- **дерматит, псориаз, аллопеция, множественный кариес, нейтропения, эритроцитоз.**

Карбамазепин.

противопоказания

- А-В блокады и аритмии;
- Повышенная чувствительность к карбамазепину и трициклическими антидепрессантами;
- Сочетание с ингибиторами МАО;
- Тяжелые заболевания печени и печеночная недостаточность.

предосторожности

- глауком;
- Аденома предстательной железы;
- Сердечная и почечная недостаточность;
- Заболевания крови с лейкопенией;
- Водители авто и операторы;
- Беременность (особенно 1-й триместр) и лактация.

Карбамазепин – побочные эффекты

- a) ранние – сонливость, нарушения акомодации, атаксия, головокружения, трепет, тошнота, ксеростомия, нарушения менструального цикла;**
- b) Поздние – тошнота, ксеростомия, потливость, головные боли, мышечные боли, гепатотоксичность, импотенция, аллергический дерматит, фотосенсибилизация, лейкопения.**

Вальпроевая кислота

противопоказания:

- Повышенная чувствительность;
- Тяжелые заболевания печени и печеночная недостаточность;
- Геморагический синдром.

предосторожности:

- Сердечная и почечная недостаточность;
- Заболевания крови с тромбоцитопенией;
- Беременность (особенно 1-й триместр) и лактация.

Вальпроевая кислота - побочные эффекты

- **ранние:**

тошнота, горечь во рту, изменения вкуса, **боли в животе**, повышение массы тела, аллопеция, нарушения менструального цикла,

- **поздние:**

повышение ферментов печени, идиосинкразический гепатит, анорексия, аллопеция, боли в животе, тошнота, понос, трепетание, панкреатит, тромбоцитопения.

Сравнительная характеристика нормотимических средств.			
Параметр	Лития карбонат	Карbamазепин	Вальпроаты
Показания	1. Стабилизация настроения при 2 четких аффективных эпизодах за 2 года 2. Контроль агрессивного поведения	1. Неэффективность терапии литием 2. Быстроциклическое течение (более 4 эпизодов в год)	1. Неэффективность терапии литием 2. Быстроциклическое течение (более 4 эпизодов в год)
Противопоказания	1. Хроническая почечная недостаточность 2. Синдром слабости синусового узла	1. Аритмии 2. Прием ингибиторов МАО	➤ Аллергия ➤ Хроническая пече-ночная недостаточность ➤ Геморрагические синдромы
Зависимость «концентрация-эффект»	Четкая, оптимум 0,5-1,2 мэкв/л	Нет	Сомнительная, оптимум 50-100 мкг/мл
Индукция собственного метаболизма	Нет	Есть	Нет
Контроль безопасности	T ₃ и T ₄ 2 раза в год Анализ крови 2 раза в год Электролиты 2 раза в год Функция почек 2 раза в год Окулист 1 раз в год	Анализ крови 1 раз в мес Электролиты 2 раза в год Трансаминазы 2 раза в год ЭКГ 2 раза в год Анализ мочи 1 раз в год	Коагулограмма 2 раза в год Анализ крови 2 раза в год α-амилаза 2 раза в год Трансаминазы 2 раза в год ФГДС 1 раз в год Анализ мочи 1 раз в год
Начало развития эффекта	10-14 день	7-14 день	5-7 день

Классификация антидепрессантов по преобладанию эффектов (фармакотерапевтическому принципу)

Тимолептические антидепрессанты (с седативным действием): амитриптилин, тримипрамин, доксепин, миансерин, пипофезин, опипрамол, флуоксамин, алпразолам, миртазапин, тразодон и др.

Тимеретические антидепрессанты (с активирующим действием):

дезипрамин, имипрамин, нортриптилин, транилципромин, моклобемид, ниаламид, фенелзин и др.

Уравновещивающие антидепрессанты или психомоторные стабилизаторы:

мапротилин, досулепин, ритансерин, сертралин, пароксетин, пирлиндол, кломипрамин, венлафаксин и др.

Антидепрессанты с анксиолитическим действием:
опипрамол, алпразолам, флуоксамин, сертралин, миансерин, кломипрамин.

Эффекты антидепрессантов

Антидепрессивный эффект (тимолептический): способность улучшать аффективное настроение, устранение психомоторной заторможенности, недомогания, уменьшение страхов и фобий, улучшение настроения, жизненных циркадных изменений; уменьшение обсессивно-фобических симптомов; контроль импульсивных действий;

Тимеретический эффект (активирующий, стимултрュющий): улучшение настроения связано с психомоторной активизацией, восстановлением мотивации, инициативы, снятием умственного и физического утомления. Иногда это может вызывать возбуждение, бессонницу.

Седативное и анксиолитическое действие (адьювантное): способность устраниить негативные эмоции, снижать реакцию на экзогенные раздражители, страх, беспокойство (данний эффект отсутствует у ИМАО).

Эффекты антидепрессантов

анальгетический эффект и способность потенцировать действие анальгетиков: не уступают по силе действия нейролептикам и обусловлен блокадой серотониновых рецепторов.

Антихолинергические (атропиноподобные) эффекты: блокада М-холинорецепторов в ЦНС (возможно, ответственных за седативный эффект), а также на периферии с характерными эффектами со стороны глаз (мидриаз, фотобоязнь, повышение внутриглазного давления), сердечно-сосудистой системы (тахикардия), пищеварительного тракта (запоры) и мочевыводящих путей (задержка мочи)

Сосудорасширяющий эффект обусловлен преимущественно блокадой альфа-адренорецепторов и проявляется артериальной гипотензией вплоть до коллапса, рефлекторной тахикардией.

Эффекты антидепрессантов

Оrexигенный эффект является адьювантным и, возможно, является результатом активирующего, антигистаминного и серотонинолитического действия.

Антигистаминный эффект за счет блокирования H1-рецепторов в ЦНС и на периферии, что важно для достижения седативного, орексигенного и гипотензивного действия.

Серотонинолитический эффект за счет блокирования 5-HT2 и 5-HT3-рецепторов с развитием анксиолитического, антипсихотического, противорвотного, снотворного, орексигенного действия.

Симпатомиметические эффекты, особенно сердечно-сосудистые, за счет ингибирования МАО и обратного захвата норадреналина, адреналина на периферии с повышением АД и потенцированием действия симпатомиметиков

Классификация психостимуляторов

- 1. Пр.фенилалкиламинов: амфетамин, метамфетамин**
- 2. Пр.пиперицина: метилфенидат, пиридрол;**
- 3. Пр.сиднониминов: сиднокарб;**
- 4. Метилксантины: кофеин, кофеин натрия бензоат.**

Эффекты фенилалкиламинов:

- выраженный психомоторно-стимулирующий эффект;**
- повышение умственной и физической работоспособности;**
- снятие проявлений усталости и сна;**
- сердечно-сосудистые эффекты;**
- стимуляция дыхательного центра;**
- анорексигенный эффект;**
- метаболические эффекты.**

Побочные реакции фентлалкиламинов:

I. Обычная доза с ограниченным применением:

- беспокойство, бессонница, головокружение, головная боль, трепор
- Сухость во рту , Тошнота, запоры или диарея

II. Большие дозы :

- АГ, тахикардия, аритмии. психические реакции

III. При хроническом злоупотреблении:

1. Толерантность (развитие тахифилаксии) и необходимость в больших дозах с развитием нейротоксических и хронических психических явлений :

- Гиперреактивность, парестезии, трепор
- Психические расстройства с бредом и галлюцинациями;

2. Лекарственная зависимость:

- В основном психическая, физическая незначительна.

ЭФФЕКТЫ МЕТИЛКСАНТИНОВ:

- **умеренный психомоторный стимулятор;**
- **повышение умственной и в меньшей степени физической работоспособности;**
- **устранение потребности во сне и усталости;**
- **стимуляция дыхательного и сосудодвигательного центра;**
- **церебральный вазоконстриктор (сино-каротидная область);**
- **повышение сократимости поперечно-полосатых мышц**
- **стимулятор желудочной секреции;**
- **спазмолитик;**
- **метаболический;**
- **прямой кардиостимулятор;**
- **периферический вазодилататор;**
- **вторичный диуретик;**
- **вторичная анорексигенность.**

Показания к применению метилксантинов:

- 1. Уменьшение трудоспособности (особенно психической)**
- 2. Острые интоксикации алкогольными напитками (0,1-0,5g разовая, повторить, максимально 1,5g/24 час)**
- 3. Артериальная гипотензия сосудистого происхождения**
- 4. Диагностика желудочной секреции**
- 5. . мигрень и головная боль сосудистого происхождения**
- 6. Потенцирует эффект анальгетиков**

Классификация ноотропов

1. Производные пиролидона:

Piracetam (nootropil); Aniracetam; Dipracetam

2. Производные витаминов: Piritinol (piridinol)

3. Производные ГАМК: Acidul nicotinoil gamma-aminobutiric (picamilon); Acidul gamma-aminobutiric; Calciu homopantotem (pantogam)

4. сосудорасширяющие (вазоактивные):

**vinpocetina, cinarizina, pentoxifilina, nicergolină,
etc**

5. Различных групп: Extract de Ginko-Biloba,

6. Комбинированные препараты:

Fezam (piracetam+cinarizină);

Vinotropil (piracetam+vinpocetină)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НООТРОПОВ:

I. Восстановление высших ассоциативных и интегративных функций проявляется в :

- Увеличении концентрации внимания;
- Улучшение процессов обучения и запоминания;
- Уменьшение количества ошибок и времени при решении задач;
- Усиливает переход информации в длительную память.

II. Увеличение тонуса и функциональной активности:

восстанавливает интерес к окружающей среде, оптимизм, веру в себя
Увеличение общего тонуса у пожилых , у больных с неврозами и у людей с повышенной утомляемостью и пониженной адаптацией.

III. Увеличение устойчивости ЦНС и организма к различным неблагоприятным факторам (гипоксия, гипо- или гипертермия)

IV. Усиление процессов восстановительной и функциональной активности после травм, нейроинфекций, интоксикаций, мозговых ишемий.

V. Противострессовое действие

VI. Улучшение мозгового кровообращения.

VII. Противоагрегантный эффект

VIII. Антигипоксический эффект

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НООТРОПОВ:

- 1. Различные хронические нарушения мозгового кровообращения органические и функциональные.**
- 2. Энцефалопатии и церебро-астенические состояния различного происхождения (травматического, сосудистого, токсического)**
- 3. В гериатрии - лечение нарушений памяти и внимания, поведения, период реабилитации.**
- 4. В педиатрии- нарушения поведения и адаптации к окружающей среде, задержка психомоторного развития; лечение нейрологических и психических болезней, поражения головного мозга у новорожденных**
- 5. Нарушения, вызванные алкоголизмом.**
- 6. Мигрень, головная боль, головокружение, невралгия тройничного нерва, радикулит и болевой синдром.**
- 7. В отдельных острых случаях:нарушение транзиторного мозгового кровообращения, ишемический инсульт, травма, менингит.**
- 8. Травматическая и токсическая кома, белая горячка.**
- 9. При стрессе в профилактических целях**