

ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

(продолжение)

АНКСИОЛИТИКИ

**(малые транквилизаторы,
транквилизаторы)**

Анксиолитики

Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

1. Длительного действия ($T_{1/2} = 24-48$ ч)

Феназепам Диазепам (Сибазон, Седуксен, Валиум)

Хлордиазепоксид (Хлозепид, Элениум)

2. Средней продолжительности действия ($T_{1/2} = 6-24$ ч)

Нозепам (Оксазепам, Тазепам) Лоразепам Алпразолам

3. Короткого действия ($T_{1/2} < 6$ ч)

Мидазолам (Дормикум)

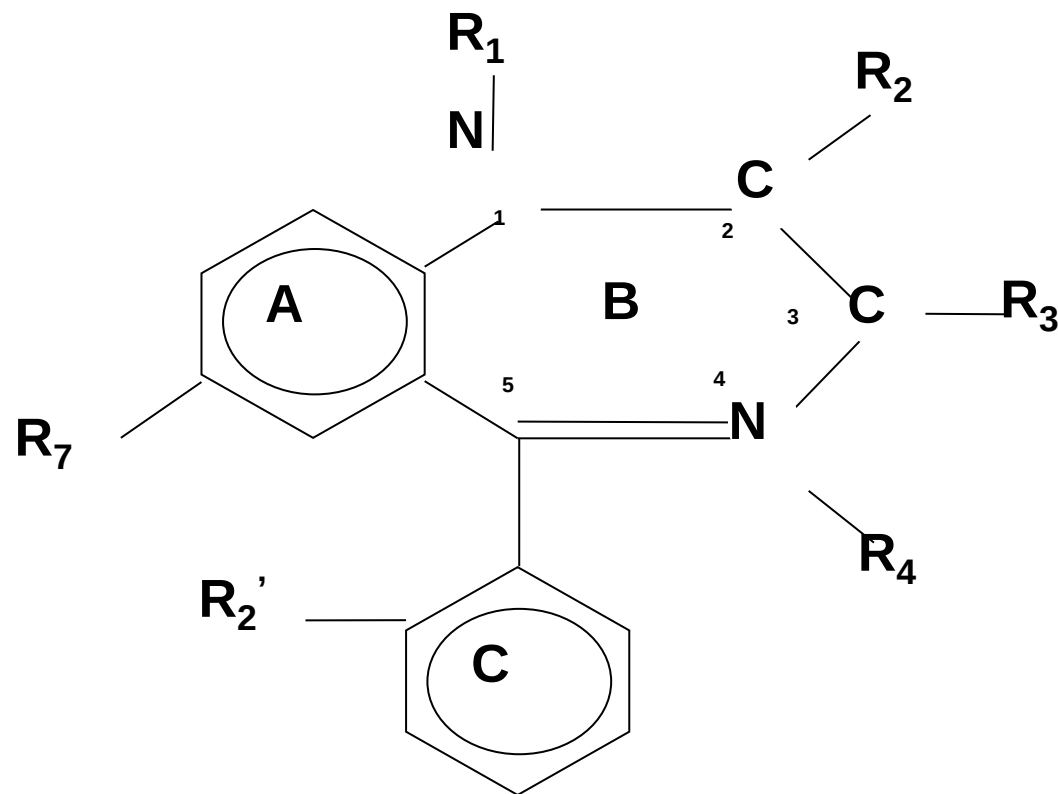
Агонисты серотониновых рецепторов

Буспирон

Вещества разного типа действия

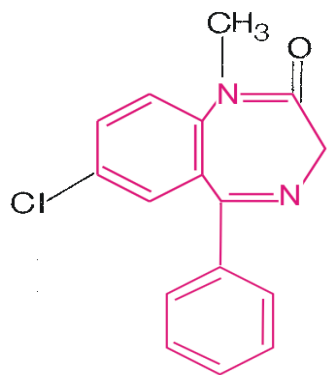
Амизил и др.

СТРУКТУРА БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

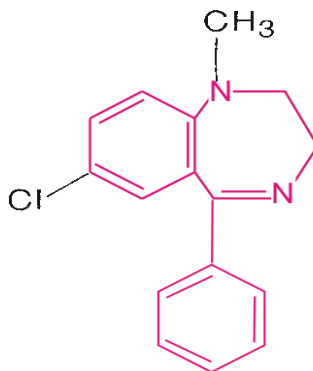


ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА НЕКОТОРЫХ АНКСИОЛИТИКОВ

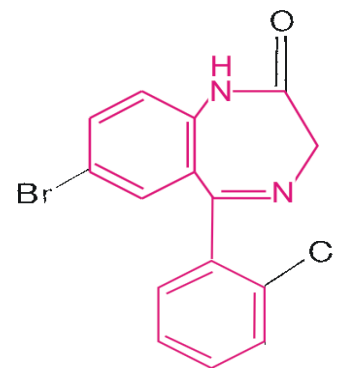
Производные бензодиазепина



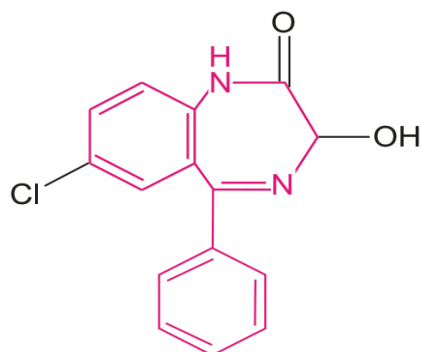
Диазепам



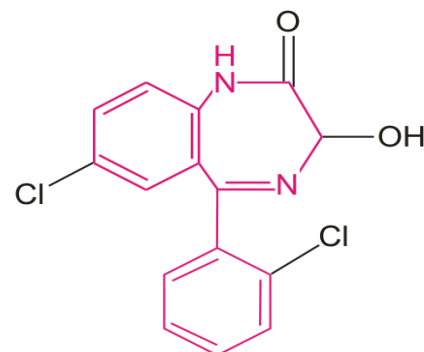
Мезапам



Феназепам

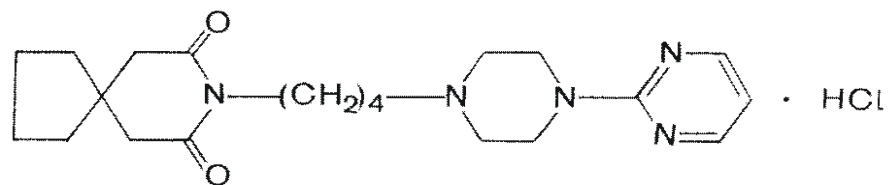


Нозепам



Лоразепам

Производное азаспиродекандиона



Буспирона гидрохлорид

Эффекты анксиолитиков – агонистов бензодиазепиновых рецепторов

- **Анксиолитический**
- **Седативный**
- **Снотворный**
- **Мышечно-расслабляющий**
- **Противосудорожный**
- **Амнестический**
- **Потенцирующий**
- **Эйфоризирующий**

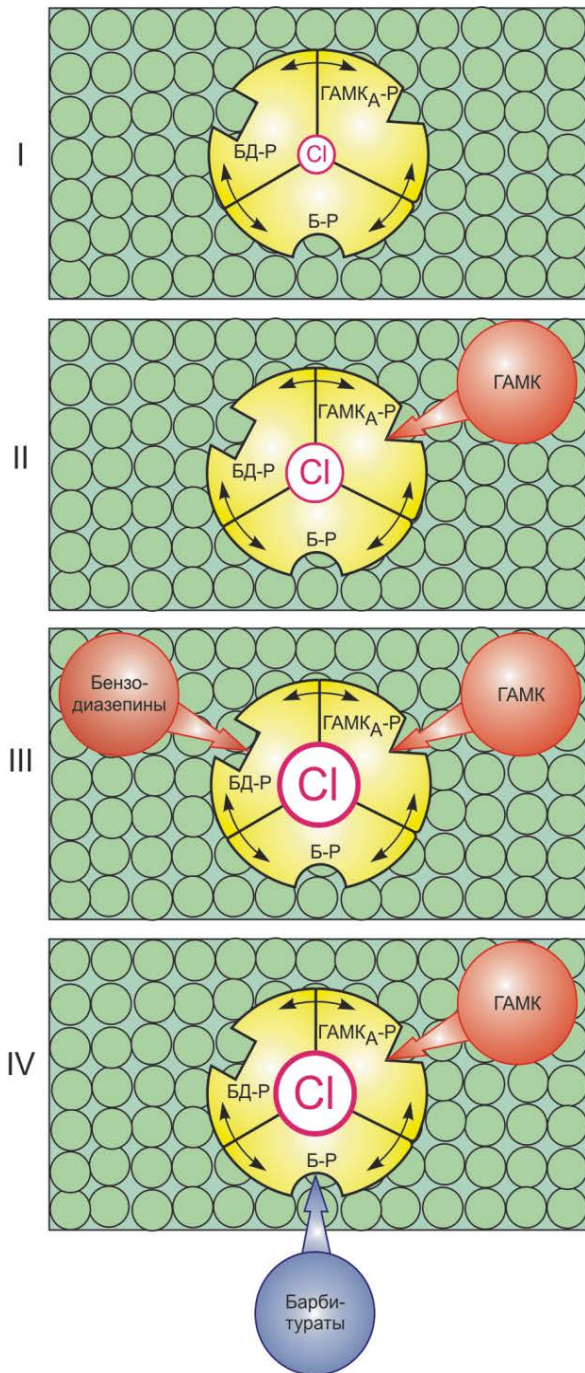
ГАМК-А рецептор

Бензо-
дiazепины

ГАМК



ПРИНЦИП ГАМК-МИМЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ И БАРБИТУРАТОВ



I - состояние покоя

II - повышение проводимости хлорных каналов под влиянием ГАМК

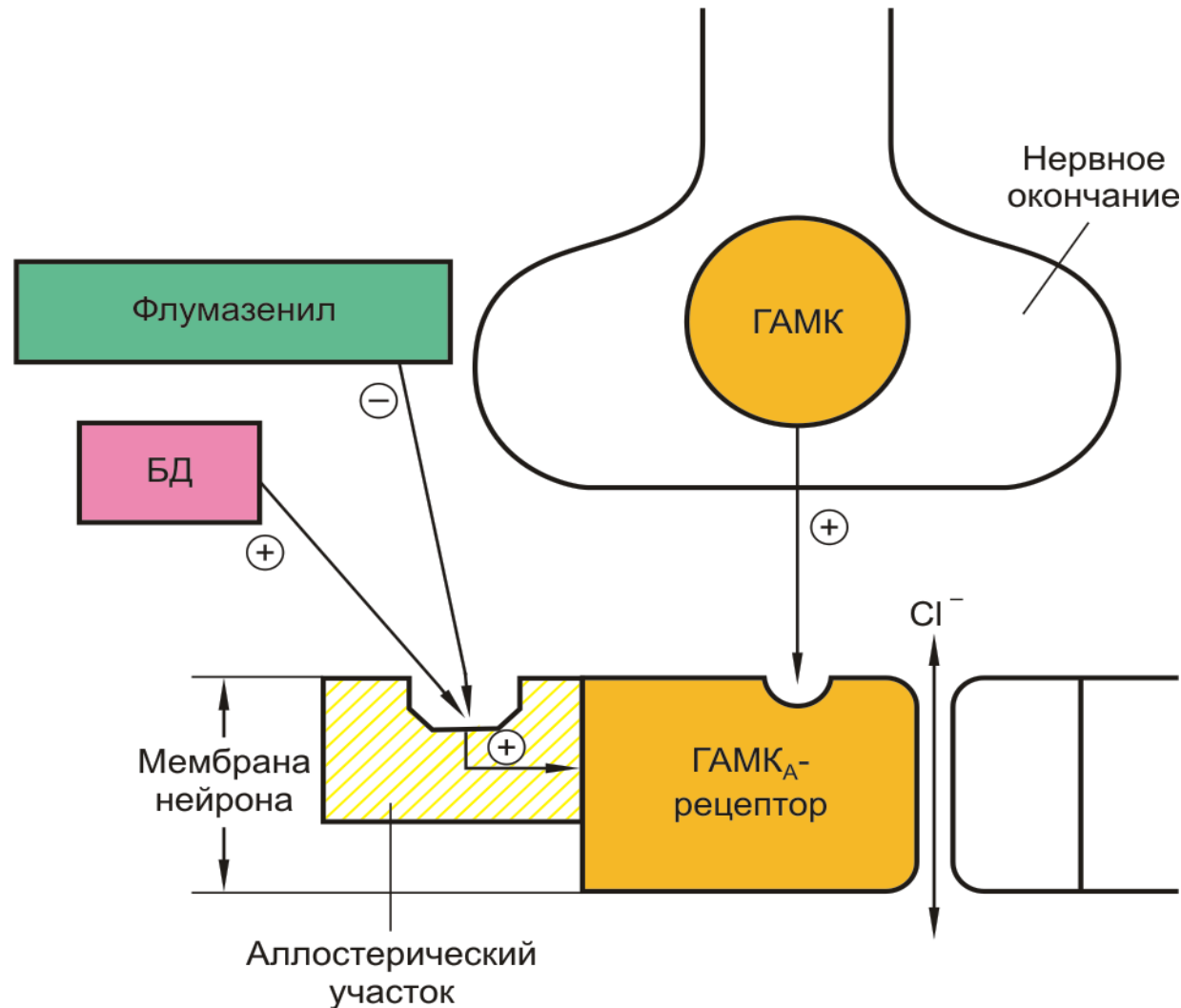
Бензодиазепины (III) и барбитураты (IV) аллостерически усиливают действие ГАМК. Увеличивают поступление ионов хлора внутрь нейрона, что усиливает тормозный эффект.

ГАМК_A-Р – ГАМК_A-рецептор;

БД-Р – бензодиазепиновый рецептор;

Б-Р - барбитуратный рецептор.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ДЕЙСТВИЯ МОДУЛЯТОРОВ ГАМК_A-РЕЦЕПТОРОВ И ИХ АНТАГОНИСТА ФЛУМАЗЕНИЛА



БД – бензодиазепиновое соединение с ГАМК -миметической активностью

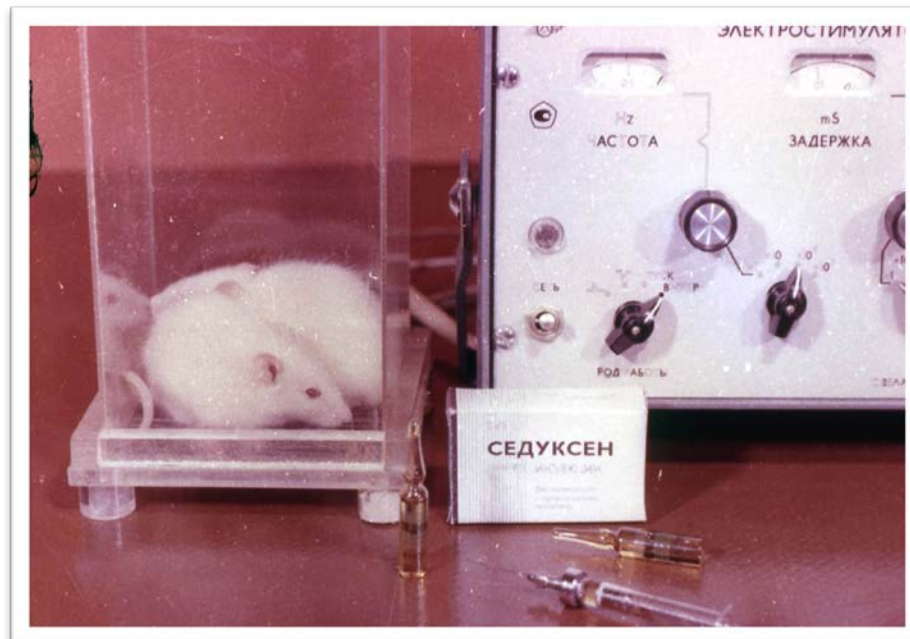
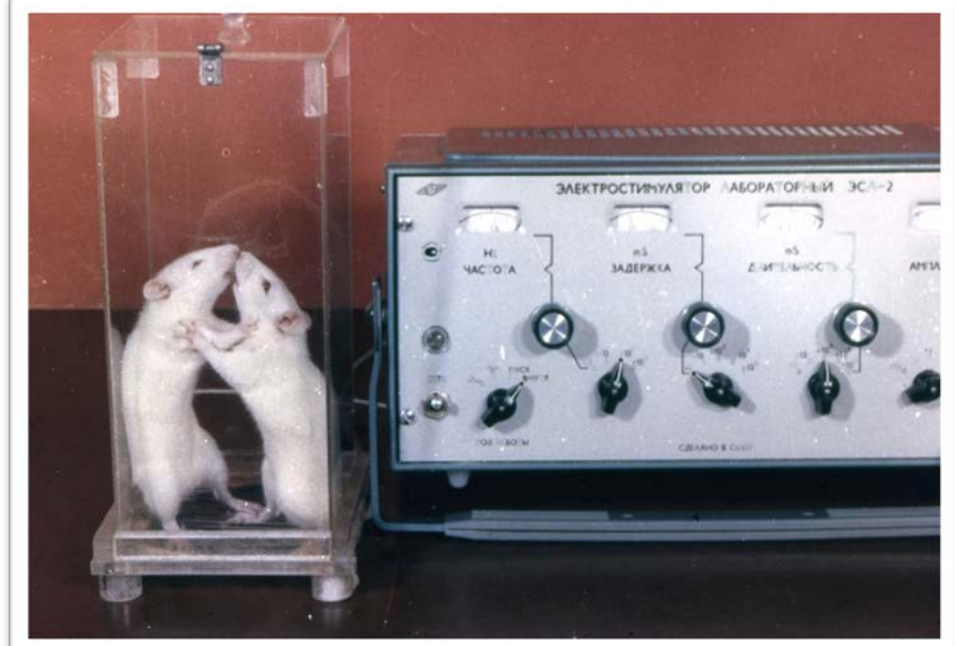
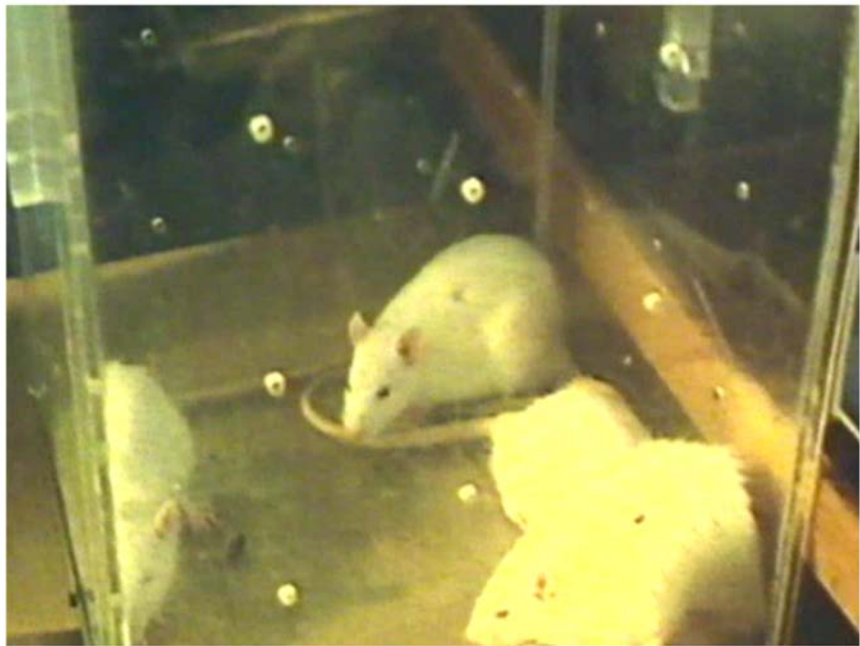
БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ И ГАМК

- ГАМК-Р содержат разные субъединицы: $\alpha 1-6$; $\beta 1-3$; $\gamma 1-3$; δ -, ϵ -, θ -, π -1-3
- БДЗ оказывают влияние на ГАМК-Р, содержащие $\gamma 2$ и $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, или $\alpha 5$ –субъединицы
- Участие $\alpha 1$ - субъединицы ($\alpha 1\beta 2\gamma 2$) обеспечивает седативный и противосудорожный эффект БДЗ, $\alpha 2$ - ($\alpha 2\beta 3\gamma 2$) и $\alpha 3$ -($\alpha 3\beta 2,3\gamma 2$) субъединиц – анксиолитический эффект БДЗ

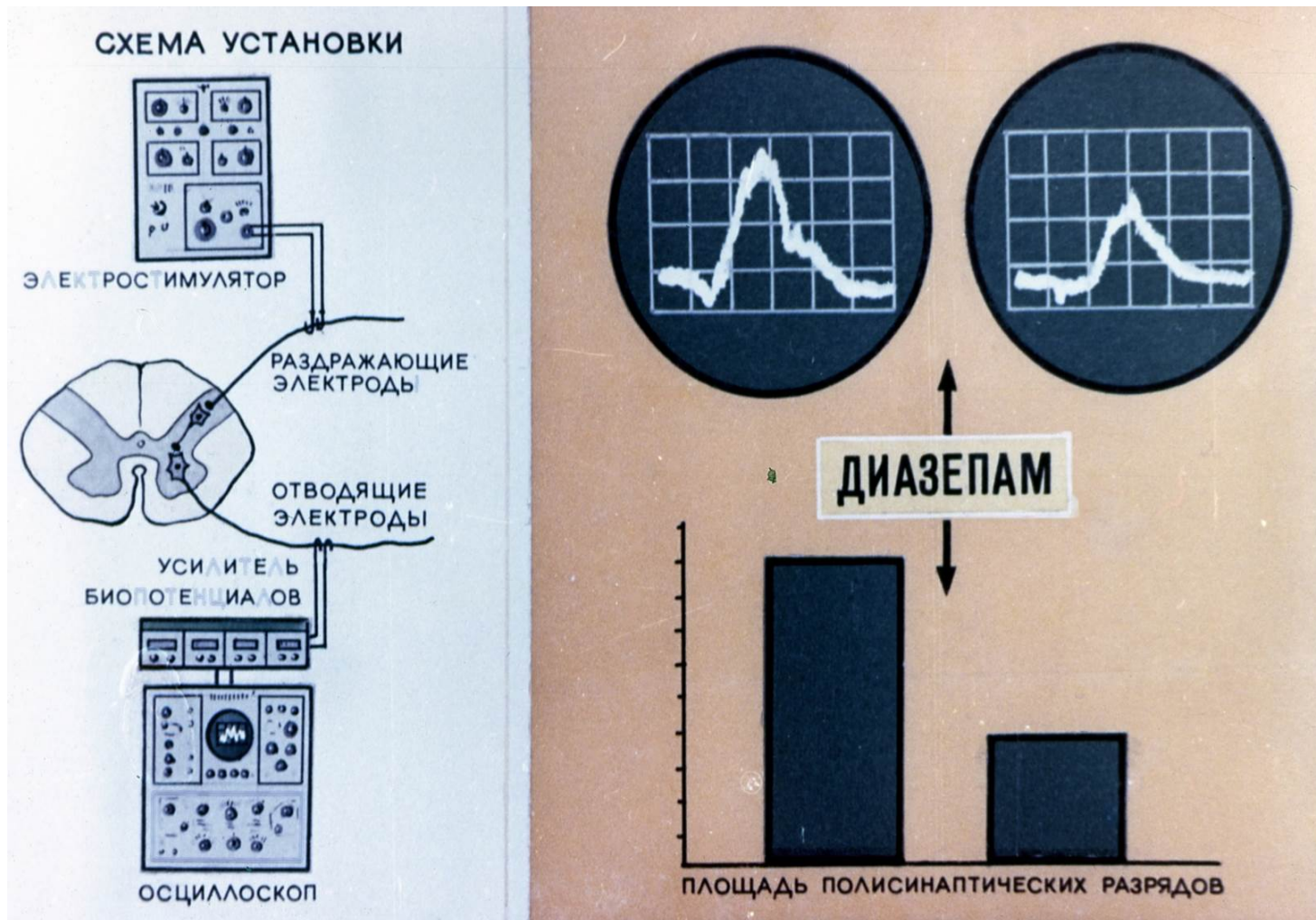
U.Rudolf, H.Mohler, 2014

КОНФЛИКТНАЯ СИТУАЦИЯ

(Экспериментальная модель)



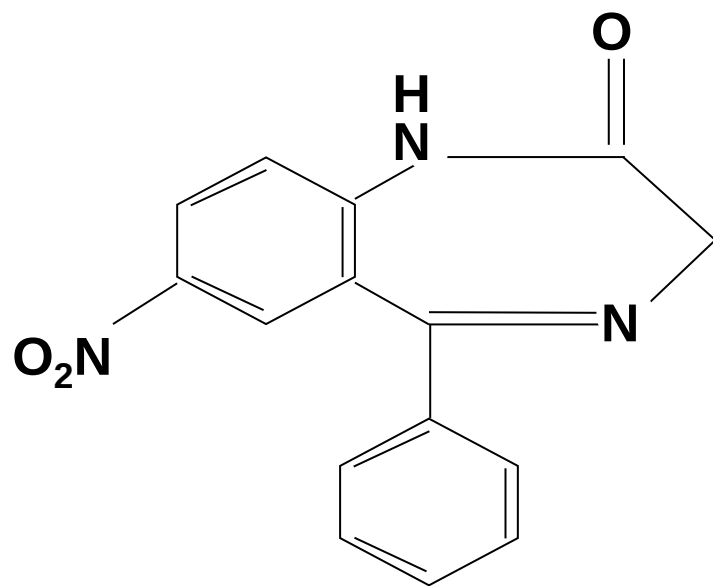
Мирелаксирующее действие анксиолитиков



Основные показания для применения бензодиазепинов

- **Тревожные расстройства**
- **Бессонница**
- **Премедикация перед наркозом**
- **Комбинированный наркоз**
- **Эпилепсия**
- **Эпилептический статус**
- **Спастические состояния скелетных мышц**
- **Алкогольный абстинентный синдром**

НИТРАЗЕПАМ



Основные пути метаболизма бензодиазепинов

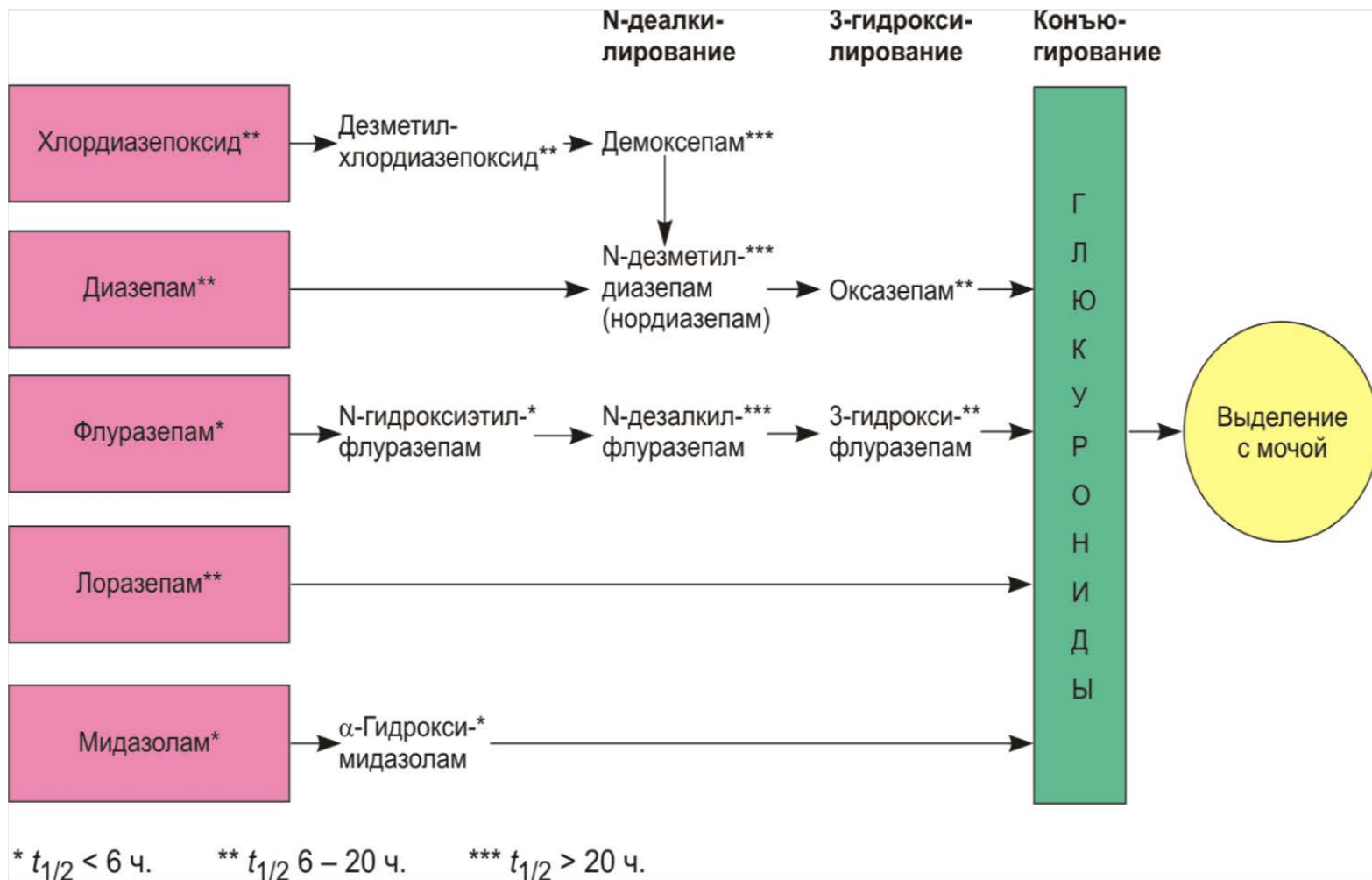


Таблица 11.3. Фармакокинетика некоторых бензодиазепиновых анксиолитиков

Препарат	Биодоступность при введении внутрь, %	Время накопления максимальной концентрации в плазме крови, ч	Связывание с белками плазмы крови, %	Некоторые активные метаболиты (и их $t_{1/2}$, ч)	Общая продолжи- тельность действия, ч
Диазепам	90–100	1–1,5	97–99	Дезметил- дiazepam (40–120)	24–48
Флуразепам	*	0,5–1	~97	Дезалкил- флуразепам (47–100)	24–48
Альпразолам	75–100	0,5–3	~70	—	~24
Клоназепам	70–100	1,5–3	~86	—	~24
Лоразепам	90–100	1,2–2,6	~90	—	12–18
Нитразепам	54–98	2–3	~87	—	18–24
Нозепам	≤100	1–4	~97	—	12–18
Темазепам	≤100	1–2	~96	—	12–18

* Флуразепам поступает в системную циркуляцию в виде активных метаболитов.

Фармакокинетика некоторых бензодиазепиновых анксиолитиков

Препарат	Биодоступность при введении внутрь, %	Время накопления максимальной концентрации в плазме крови, ч	Связывание с белками плазмы крови, %	Некоторые активные метаболиты (и их $t_{1/2}$, ч)	Общая продолжительность действия, ч
Диазепам	90–100	1–1,5	97–99	Дезметил- дiazepam (40–120)	24–48
Флуразепам	*	0,5–1	~97	Дезалкил- флуразепам (47–100)	24–48
Альпразолам	75–100	0,5–3	~70	—	~24
Клоназепам	70–100	1,5–3	~86	—	~24
Лоразепам	90–100	1,2–2,6	~90	—	12–18
Нитразепам	54–98	2–3	~87	—	18–24
Нозепам	≤100	1–4	~97	—	12–18
Темазепам	≤100	1–2	~96	—	12–18

* Флуразепам поступает в системную циркуляцию в виде активных метаболитов.

Benzodiazepines are relatively safe, since the lethal dose is over 1000 times greater than the typical therapeutic dose

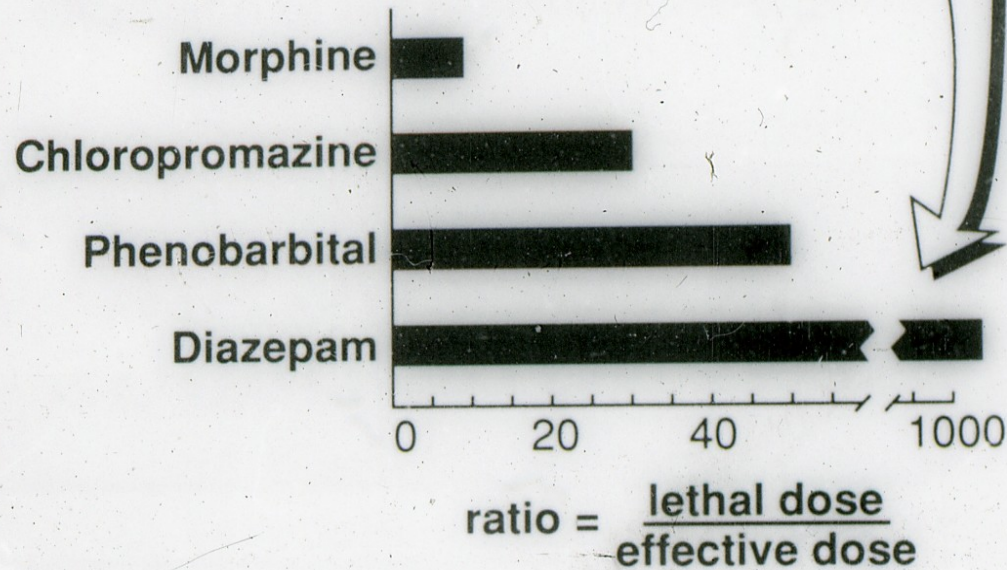


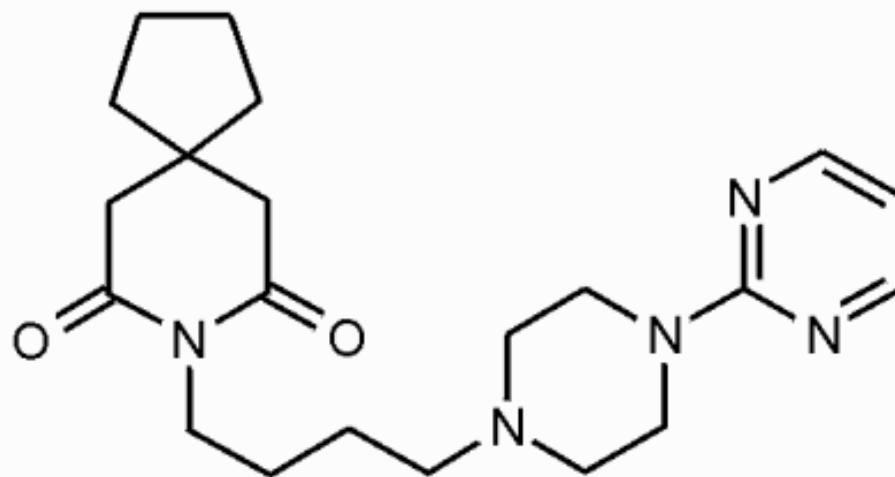
Figure 9.2

Ratio of lethal dose to effective dose for morphine (an opioid, Chapter 14), chlorpromazine (a neuroleptic, Chapter 13), and the anxiolytic, hypnotic drugs, phenobarbital and diazepam.

Терапевтический индекс для ряда веществ, угнетающих ЦНС человека

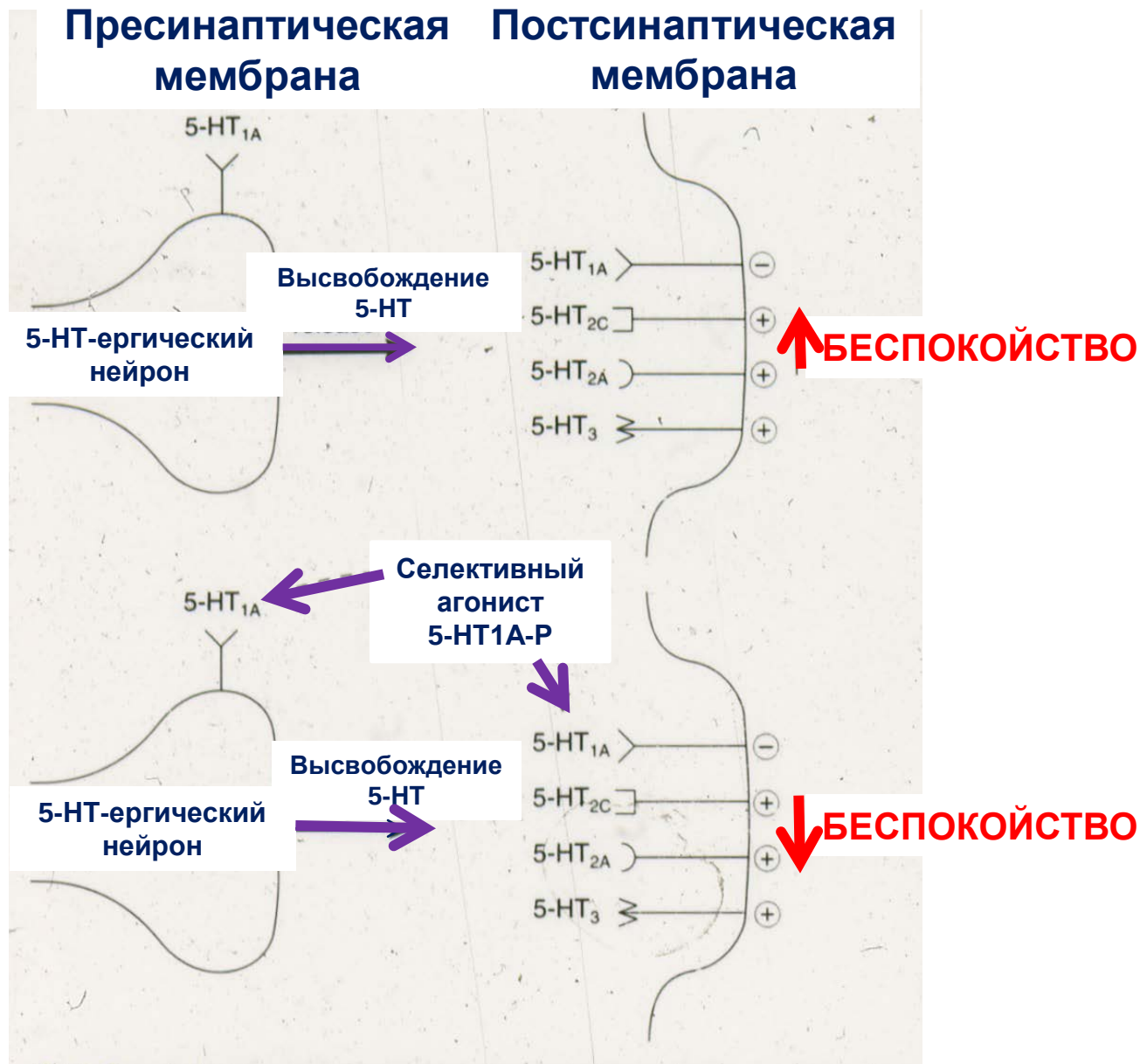
Вещества	Примерная эффективная доза (мг)	Примерная смертельная доза (мг)	Соотношение 2:1
Морфин	10-12	60-200	5-20
Аминазин	50-100	2000	20-40
Гексенал	250-500	2000-10000	4-40
Диазепам	2-20	3500-35000	1750-17500

БУСПИРОН



ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БУСПИРОНА

- **Буспирон**-частичный агонист 5-HT_{1A}-Р
- Снижает активность Н и высвобождение 5-НТ
- Устраняет активацию 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} и 5-HT₃-Р
- Активирует постсинаптические 5-HT_{1A}-Р
- 5-HT_{1A}-Р являются пресинаптическими (соматодендритными) ауто-Р



СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Sedatio (лат.) – успокоение

Препараты брома

- **Natrii bromidum**
- **Kalii bromidum**

Предполагаемый механизм действия бромидов

- **Усиление процессов торможения в коре головного мозга**

Показания к применению бромидов

- **Неврозы**
- **Повышенная раздражительность**
- **Бессонница**
- **Эпилепсия**

Токсичность (бромизм)

- Заторможенность
- Апатия
- Нарушение памяти
- Воспаление слизистых
- Acne bromica (бромодерма)

Бромодерма



Детально механизм действия седативных препаратов не изучен, однако известно, что они оказывают регулирующее действие на структуры ЦНС, угнетая процессы возбуждения. Сами по себе снотворными средствами не являются, но наступление естественного сна существенно облегчают. Также известно, что седативные средства потенцируют эффекты обезболивающих и снотворных препаратов.

ПРЕПАРАТЫ ВАЛЕРИАНЫ

- Настой
- Отвар
- Настойка
- Экстракт сухой



Препараты валерианы

- Показания к применению: в качестве седативного и снотворного средства
- Механизм действия: снижение биотрансформации ГАМК в головном мозге (экспериментальные данные)

Настойка пустырника

Показания к применению:

- Неврозы
- Разные формы истерии
- Повышенная нервная возбудимость
- Сердечнососудистые неврозы
- Вегетососудистая дистония
- Начальные стадии гипертонической болезни
- Комплексное лечение эпилепсии



БАРБИТУРАТЫ

(в малых дозах)

ВАЛОКОРДИН



Состав на 1 мл:

Активные вещества:

Фенобарбитал - 18,40 мг

Этилбромизовалерианат - 18,40 мг

Вспомогательные вещества:

Мятное масло - 1,29 мг

Хмелевое масло - 0,18 мг

Этанол 96 % - 469,75 мг

Вода очищенная – 411,97 мг

ВАЛОКОРДИН

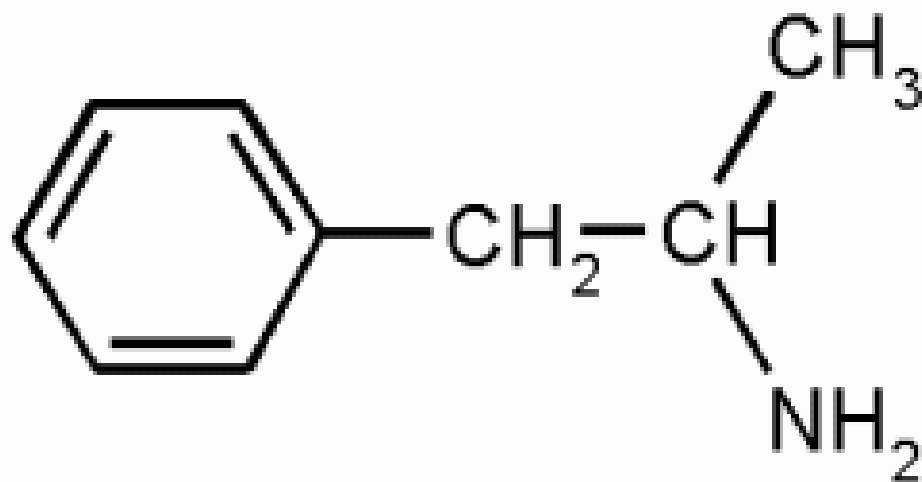
Показания к применению:

- Функциональные расстройства сердечно-сосудистой системы (в том числе кардиалгия, синусовая тахикардия);
- Неврозы, сопровождающиеся раздражительностью, беспокойством, страхом;
- Бессонница (затруднение засыпания);
- Состояние возбуждения с выраженными вегетативными реакциями

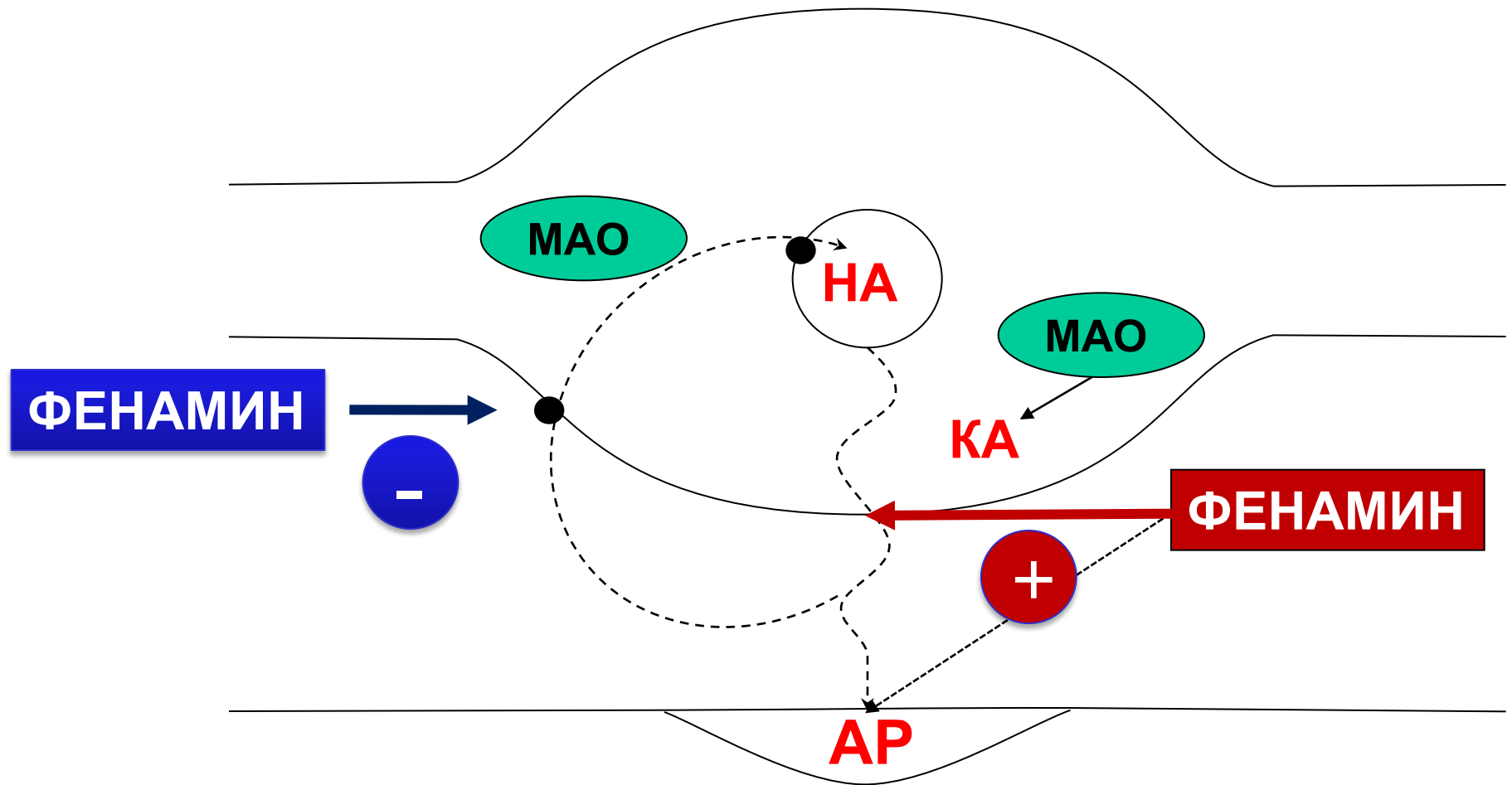
ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

- **Психотоники**
- **Психоаналептики**
- **Психомоторные стимуляторы**
- **Психоэнергизирующие средства**

ФЕНАМИН (АМФЕТАМИН)



ВЛИЯНИЕ ФЕНАМИНА НА АДРЕНЕРГИЧЕСКИЙ СИНАПС



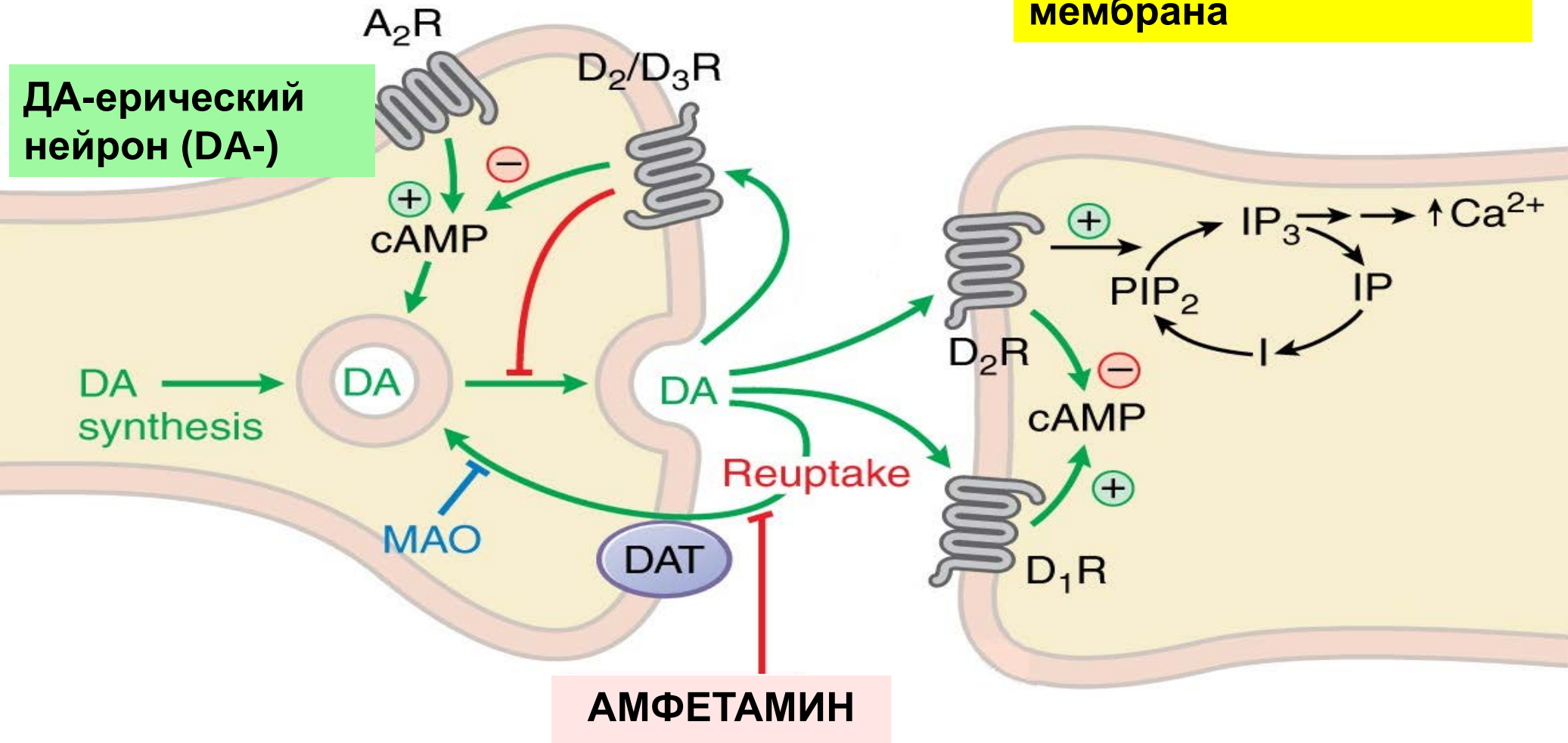
● - транспортные системы мембран АР – адренорецептор, КА-катехоламины

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АМФЕТАМИНА

Пресинаптическая терминаль

Постсинаптическая мембрана

ДА-ерический нейрон (DA-)



Основные эффекты психостимуляторов

ПОВЫШАЮТ:

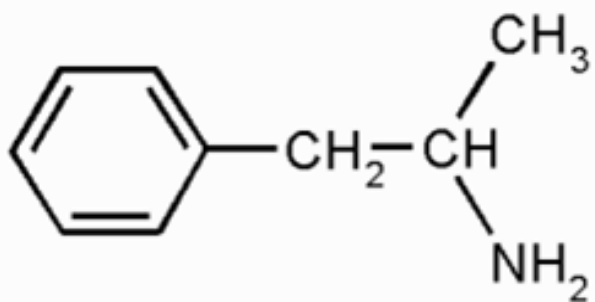
- Настроение (эйфория)
- Восприятие
- Психомоторную активность
- Работоспособность

СНИЖАЮТ:

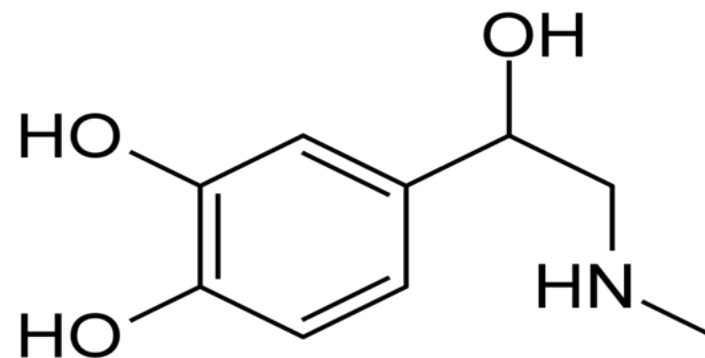
- Чувство усталости
- Потребность во сне

Химическая структура

Фенамин



Адреналин



Центральные эффекты фенамина

- Активация ретикулярной формации
- Десинхронизация ЭЭГ
- Возбуждение нейронов коры
- Стимуляция лимбической системы
- Угнетение неостриатума

Центральные эффекты фенамина

Стимулирует:

- Выработку условных рефлексов
- Центр дыхания

Угнетает:

- Центр голода (анорексигенное действие)

Периферические эффекты фенамина

- Симпатомиметическое действие
- Адреномиметическое действие

Показания к применению фенамина

- **Невротические субдепрессии**
- **Нарколепсия**
- **Сонливость**
- **Для повышения работоспособности**



Владимир Богомолов.

Момент истины

(В августе сорок четвертого)

ЗАПИСКА ПО "ВЧ"

"Срочно!

Егорову

Для поддержания круглосуточно высокой работоспособности личного состава оперативно-розыскных групп, действующих по делу "Неман", главным невропатологом Красной Армии рекомендовано применение тонизирующего препарата "кола" из расчета по одной полуграммовой таблетке каждые четыре часа.

Соответствующее распоряжение начальнику медико-санитарного управления фронта уже передано.

Под Вашу личную ответственность предлагается обеспечить немедленное получение 80.000 доз препарата с военно-медицинских складов фронта и снабжение им личного состава всех оперативно-розыскных групп.

Исполнение проконтролируйте и донесите. Колыбанов".

Владимир Богомолов.

Момент истины

(В августе сорок четвертого)



«Тут же в углу портсигара лежала плоская пластмассовая коробочка с таблетками...

По форме, цвету и размеру таблеток я определил - фенамин.

Подумав, что спать мне сегодня едва ли придется, я проглотил две фенаминовые таблетки и, хотя знал, что действие их наступает не сразу, тут же почувствовал заметный прилив сил.

Полтора или два километра на фенаминовой заправке я пробежал за какие-то минуты, пролетел как на крыльях...»

ДВИГАТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ и ФЕНАМИН

(Экспериментальная модель)

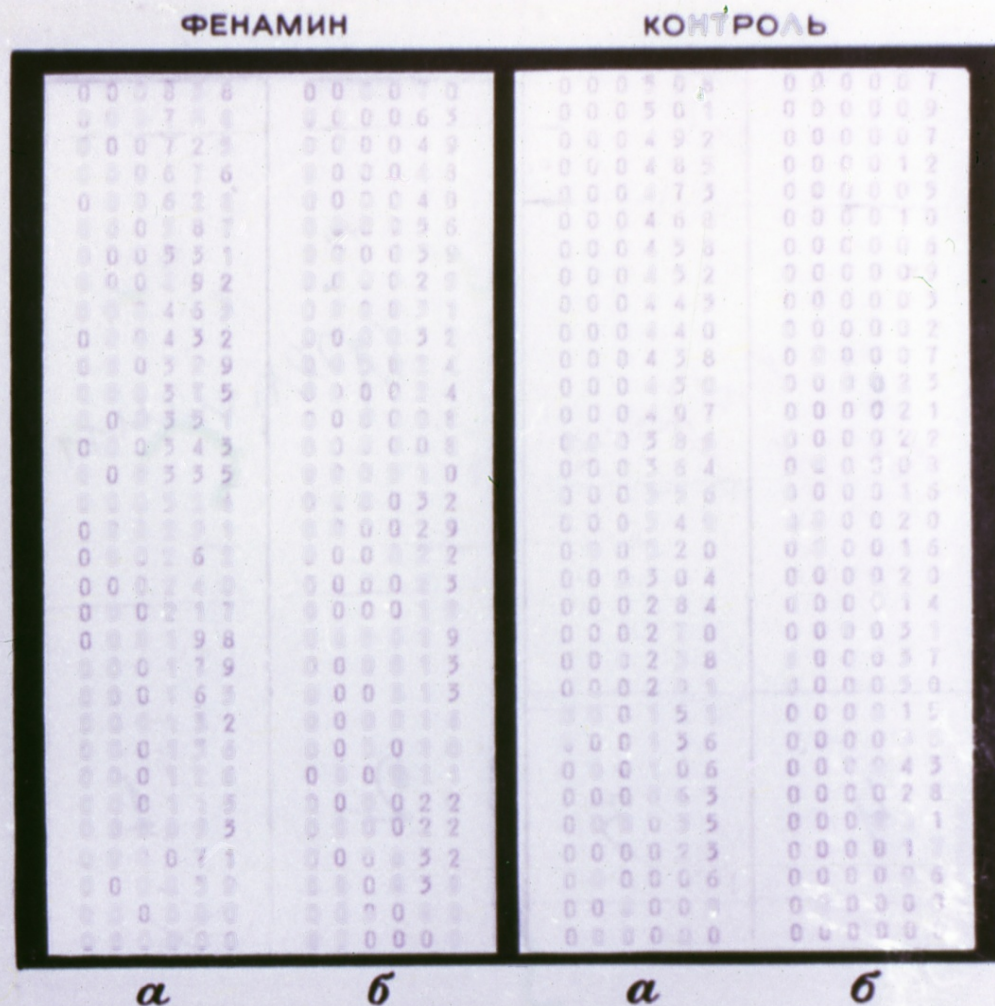


ВЛИЯНИЕ ФЕНАМИНА НА ДВИГАТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ БЕЛЫХ МЫШЕЙ*



* ДВИГАТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ РЕГИСТРИРОВАЛАСЬ У 5 МЫШЕЙ

ЦИФРОВАЯ ЗАПИСЬ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НА ЛЕНТЕ ПРИБОРА ЗА 30 МИНУТ



а - ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО ПРОБЕЖЕК
б - КОЛИЧЕСТВО ПРОБЕЖЕК ЗА 1 МИН.





Симптомы передозировки фенамина

- **Возбуждение**
- **Беспокойство**
- **Бессонница**
- **Аритмии**
- **Повышение АД**

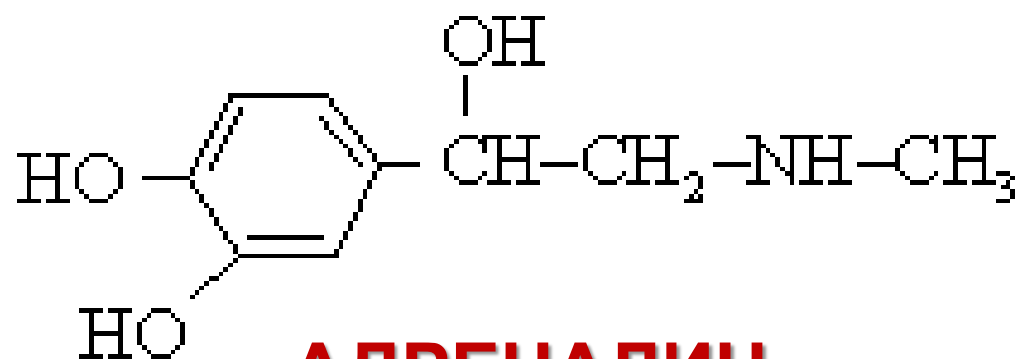
МЕРИДИЛ (ЦЕНТЕДРИН)

- По активности уступает фенамину
- Отсутствуют нежелательные периферические эффекты

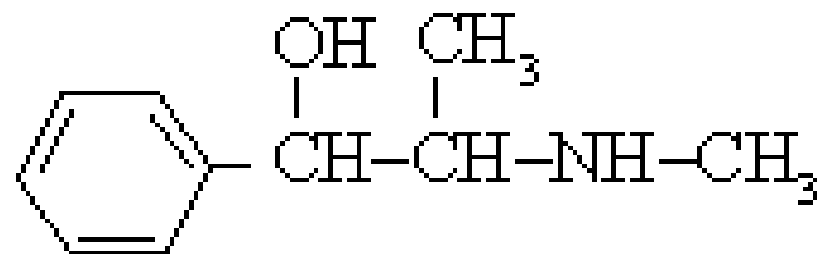
СИДНОКАРБ



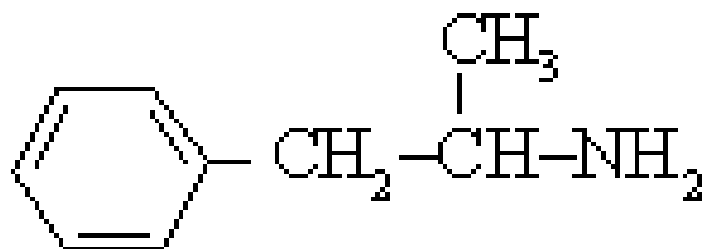
- Отсутствуют периферические эффекты
- По психостимулирующей активности не уступает фенамину



АДРЕНАЛИН

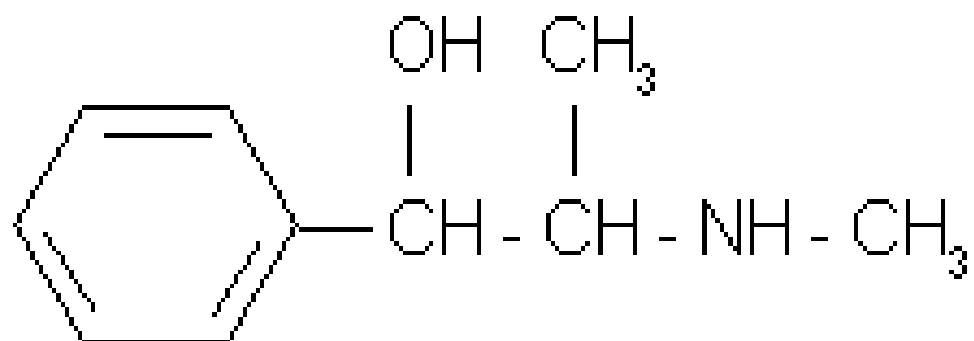


ЭФЕДРИН



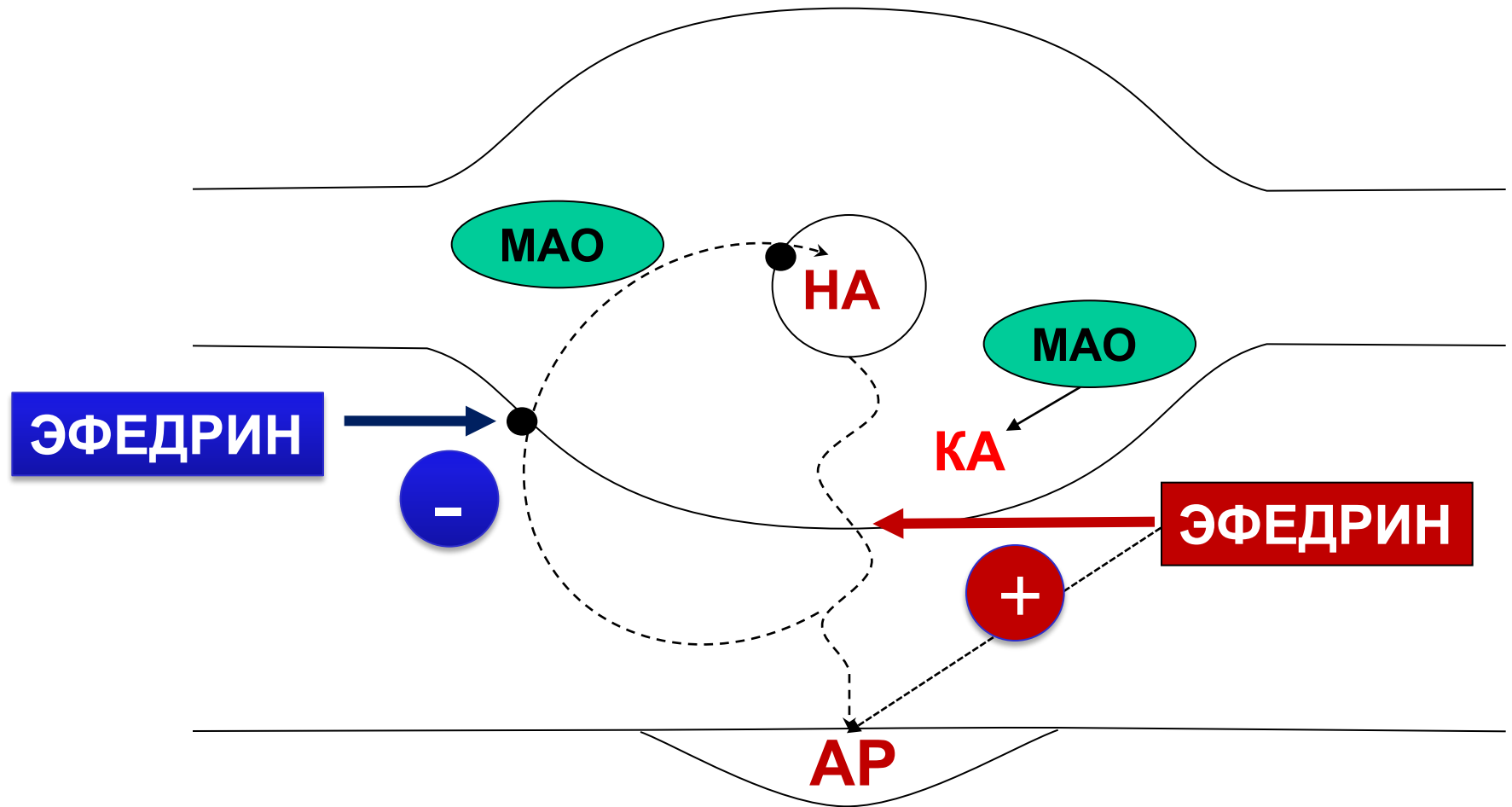
АМФЕТАМИН

ЭФЕДРИН



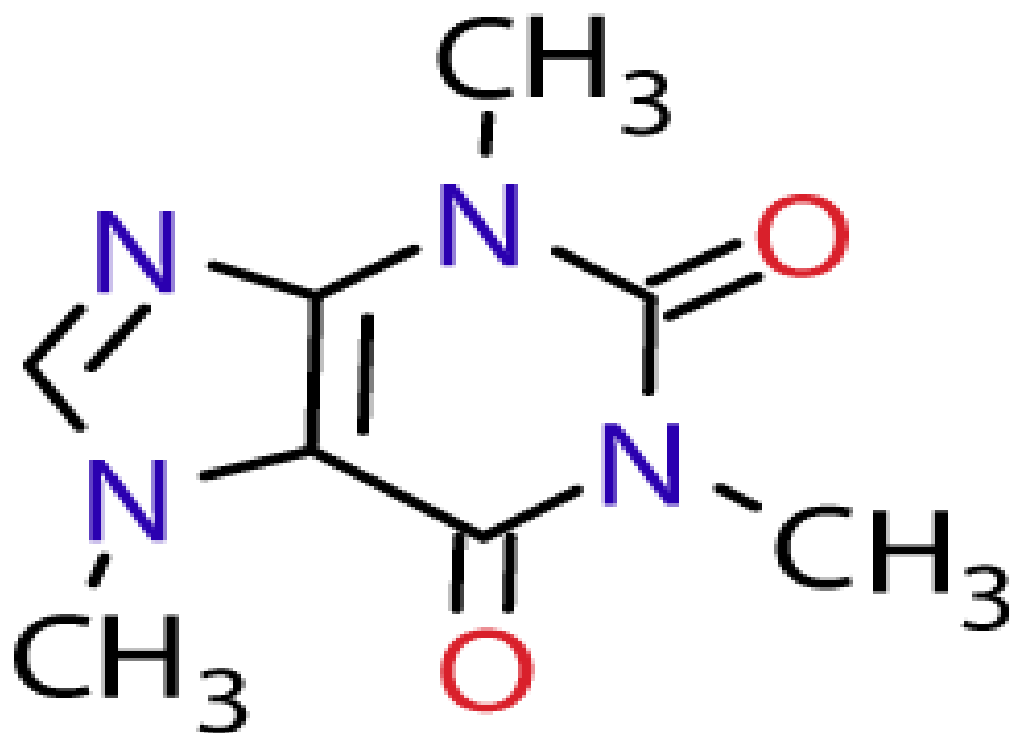
эфедрин
(фенилметиламинопропанол)

ВЛИЯНИЕ ЭФЕДРИНА НА АДРЕНЕРГИЧЕСКИЙ СИНАПС



● - транспортные системы мембран АР – адренорецептор, КА - катехоламины

КОФЕИН



Эффекты кофеина

- Стимуляция
- Усиление диуреза
- Кардиотоническое действие
- Спазмолитическое действие

Механизм действия кофеина

- Угнетение фосфодиэстеразы
- Блокада аденозиновых рецепторов (A_1 - и A_2 -)

КОФЕИН

(доза 200 мг)

- Уменьшает усталость
- Повышает внимание
- Облегчает ассоциации
- Укорачивает время реакций
- Облегчает устное обучение

Отличия от фенамина

- Привыкание умеренное
- Отсутствие эйфории
- Абстиненция выражена слабо
- Зависимость сомнительная

Сравнительная характеристика кофеина и аденозина

Направленность действия	Кофеин	Аденозин
ЦНС	Возбуждение	Угнетение
Высвобождение катехоламинов	Повышается	Понижается
Частота и сила сокращений сердца	Увеличиваются	Уменьшаются
Кровоток в почках, выделение ренина	Увеличиваются	Уменьшаются
Высвобождение гистамина из ТК	Уменьшается	Увеличивается
Липолиз (жировая ткань)	Повышается	Понижается

Клиническое применение (в комбинации с эрготамином)

- **Головная боль**
- **Мигрень**

НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

(психометаболические стимуляторы)

Ноотропные средства

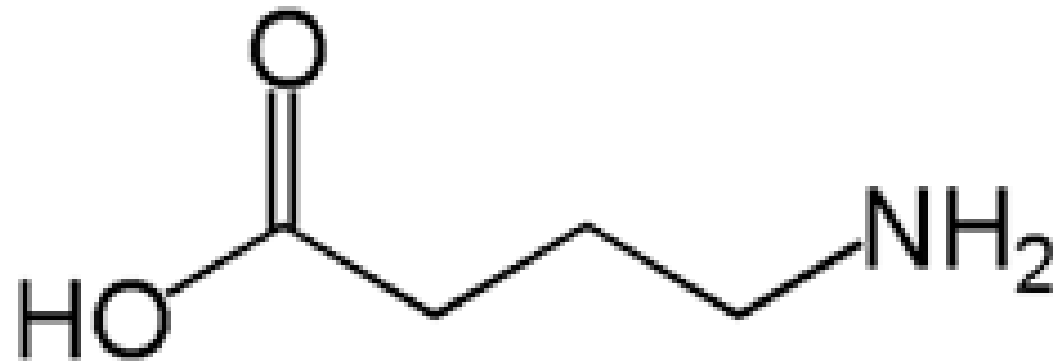
- Используются для восстановления памяти и когнитивных функций при дегенеративных поражениях головного мозга
- Оказывают лечебный эффект при умственной отсталости только при длительном применении
- На высшую нервную деятельность здоровых животных и психику здорового человека не влияют

Основные причины нейродегенеративных повреждений головного мозга

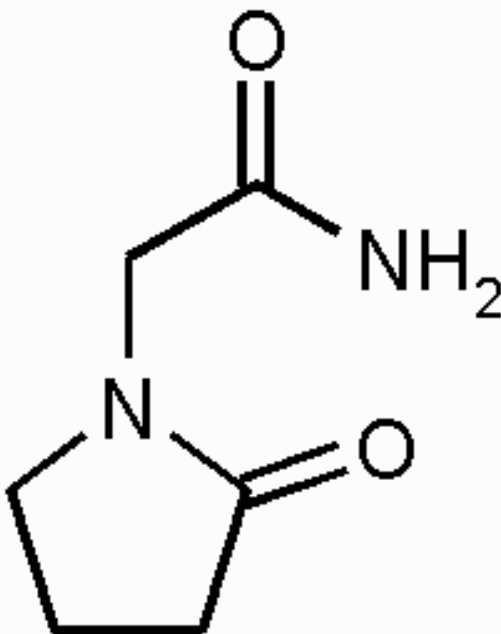
- **Гипоксия**
- **Травма**
- **Инсульт**
- **Интоксикации**
- **Нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера) и др.**

γ -АМИНОМАСЛЯНАЯ КИСЛОТА

(ГАМК, GABA)



ПИРАЦЕТАМ (ноотропил)



Механизмы, лежащие в основе терапевтического действия ноотропных препаратов

- Улучшение энергетического состояния нейронов (усиление синтеза АТФ, антигипоксический и антиоксидантный эффекты)
- Активация пластических процессов в ЦНС за счет усиления синтеза РНК и белков
- Усиление процессов синаптической передачи в ЦНС
- Улучшение утилизации глюкозы;
- Мембраностабилизирующее действие

Показания к применению

Умственная недостаточность при дегенеративных заболеваниях головного мозга в результате:

- *Атеросклероза*
- *Алкоголизма*
- *Травмы черепа*
- *Хронической интоксикации и др.*

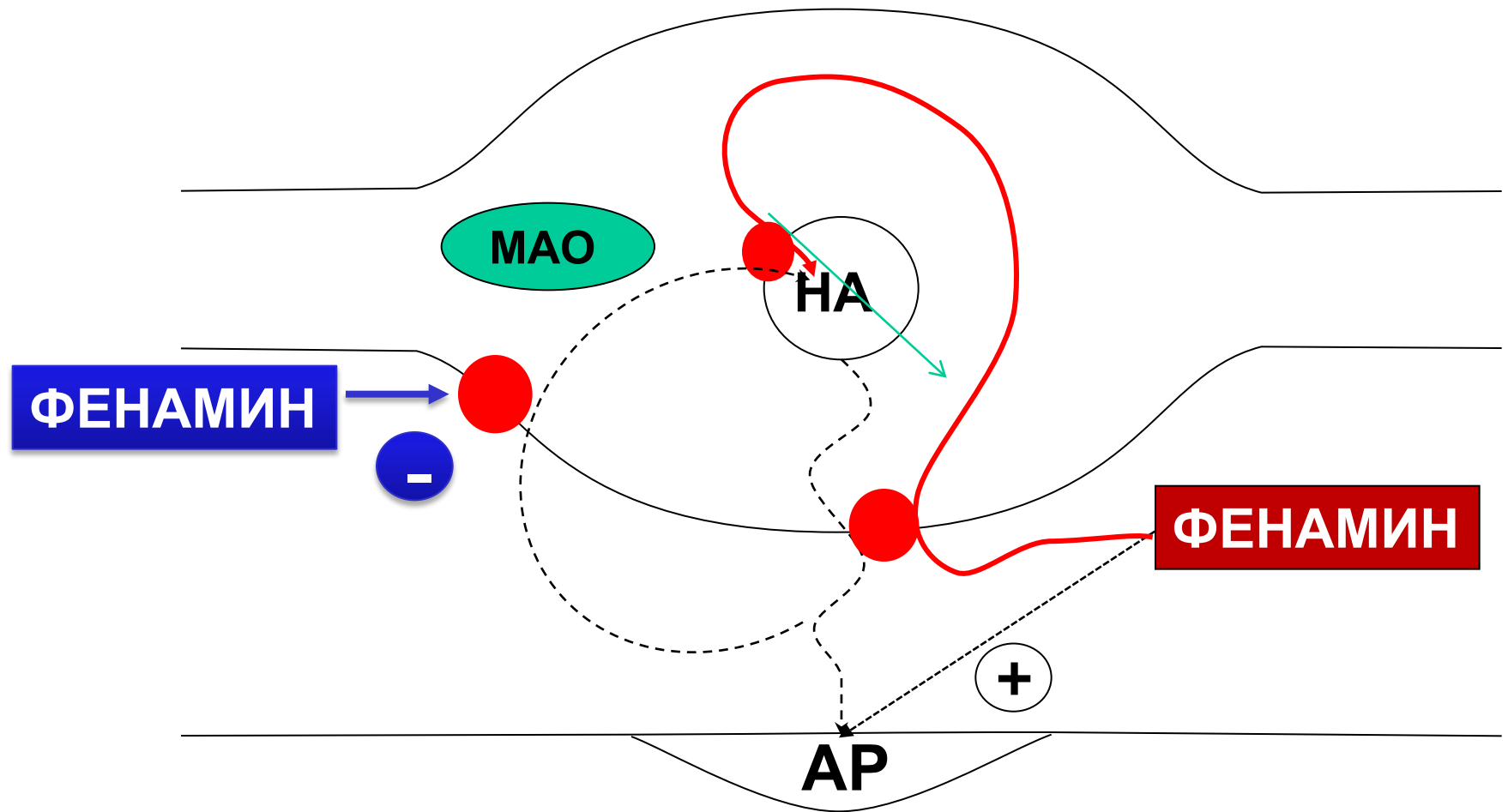
Эффект ряда ноотропных средств, возможно, опосредуется через нейромедиаторные системы головного мозга, среди которых наиважнейшие:

- Моноаминергическая;**
- Холинергическая;**
- Глутаматергическая (фенотропил, мемантин, глицин воздействуют через NMDA-рецепторы)**

Ноотропы, по словам производящих их фирм, оказывают также иные воздействия, среди которых:

- Мембраностабилизирующее: регуляция синтеза фосфолипидов и белков в нервных клетках, стабилизация и нормализация структуры клеточных мембран;
- Антиоксидантное: ингибирование образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов клеточных мембран;
- Антигипоксическое: снижение потребности нейронов в кислороде в условиях гипоксии;
- Нейропротективное: повышение устойчивости нервных клеток к воздействию неблагоприятных факторов различного рода.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФЕНАМИНА



● транспортные системы мембран

АР - адренорецептор