

Психоаналептики

Антидепрессанты, ноотропные препараты,
препараты, стимулирующие ЦНС

составитель:

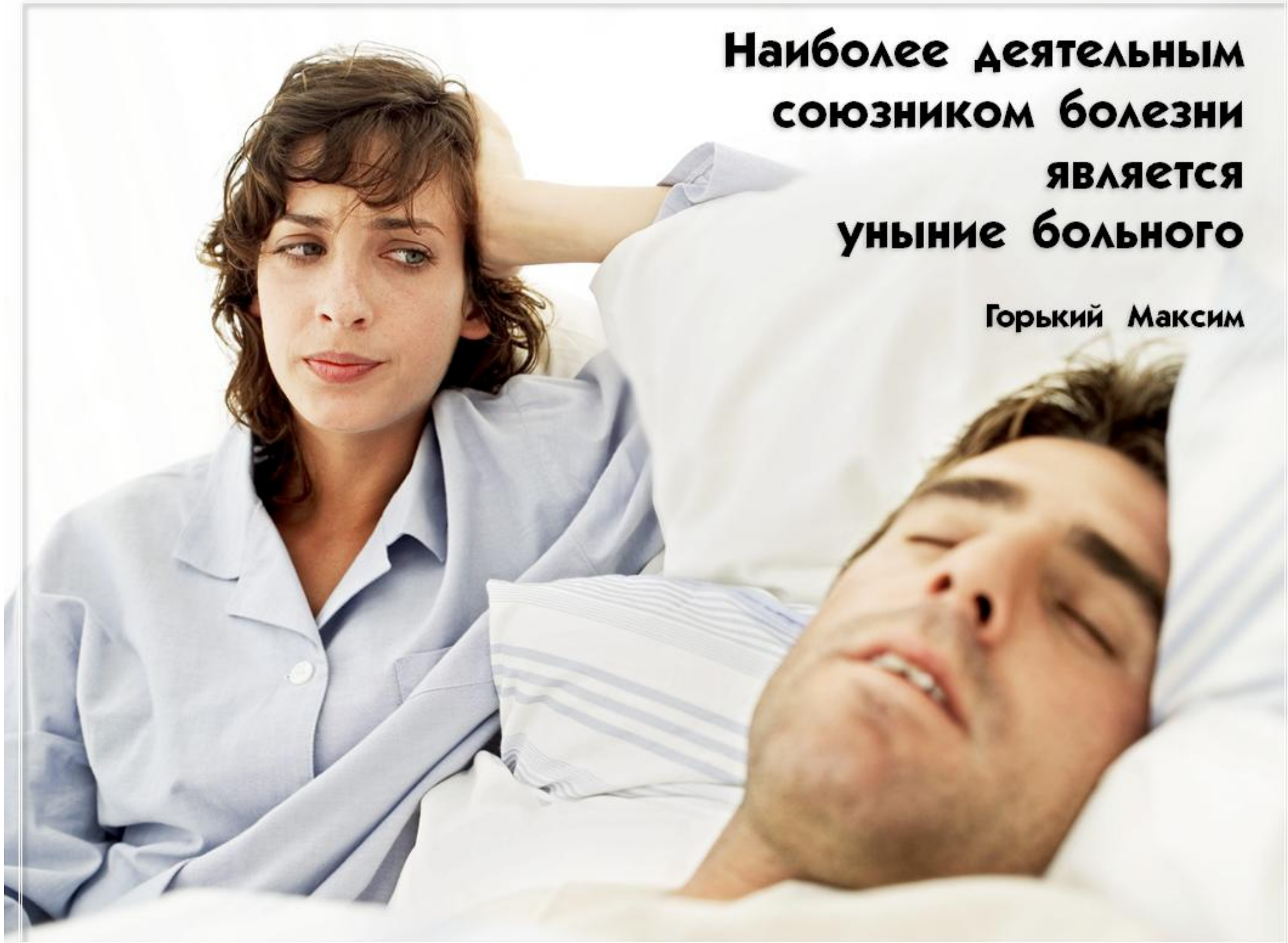
д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016

Психоаналептики - лекарственные препараты, обладающие возбуждающим действием на центральную нервную систему.





**Наиболее деятельным
союзником болезни
является
уныние больного**

Горький Максим

Классификация психоаналептиков по справочнику М.Д. Машковского (14-е издание 2000 г.)

РАЗРЯД (Глава 1.) Лекарственные средства, действующие преимущественно на ЦНС

КЛАСС (Раздел IV.) Психотропные лекарственные средства

Ø Группа (Г.) Антидепрессанты

Ø Группа (Е.) Ноотропные препараты

Ø Группа (Ж.) Средства, стимулирующие ЦНС

- Подгруппа а) Психомоторные стимуляторы
(пр.пурина и имидазола, арилалкиламины)

- Подгруппа б) Аналептические средства

- Подгруппа в) Стимуляторы функций спинного мозга

- Подгруппа г) Средства "тонизирующие" ЦНС
(растительные)

Типовые механизмы действия психоаналептиков

- ∅ 1. Стимуляция адренергических, дофаминовых и серотонинергических структур (непосредственная или опосредованная через депонирование, выброс, захват, обмен) - Психостимуляторы (неизбирательная стимуляция коры и подкорки); Антидепрессанты (избирательная стимуляция лимбической системы)
- ∅ 2. Стимуляция обменных процессов в ЦНС (активация ГАМК-структур, в том числе за счет улучшения кровоснабжения) и передачи возбуждения в коре головного мозга - Ноотропы
- ∅ 3. Стимуляция жизненно важных центров (прямая и/или рефлекторная - дыхательного и/или сосудодвигательного) продолговатого мозга - Аналептики
- ∅ 4. Блокада тормозных рецепторов в спинном мозге (постсинаптических глициновых) - Стрихнин
- ∅ 5. Блокада аденозиновых рецепторов - Кофеин

астения

- ∅ УСТАЛОСТЬ - РЕЗУЛЬТАТ ИСТОЩЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ РЕСУРСОВ
- ∅ АСТЕНИЯ – СЛЕДСТВИЕ НЕПРАВИЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ РЕСУРСОВ

Что такое астения



- ∅ **В Великобритании ею страдают около 240 тысяч человек, ежегодно она обходится экономике страны в 6,4 млрд. фунтов стерлингов.**
- ∅ **Американский Центр контроля и профилактики заболеваний, опросили 56 тысяч человек из крупных городов и выявили признаки астенического синдрома у 16% опрошенных.**
- ∅ **Астения - универсальная реакция организма на любое состояние, реально или предположительно угрожающее истощением энергетических ресурсов.**

Критерии диагностики астении

- ∅ **Постоянное ощущение и/или жалобы на чувство общей слабости, повышенной утомляемости (при любом виде нагрузки), а так же снижение работоспособности сочетаются со следующими симптомами:**

Критерии диагностики астении

- ∅ КОГНИТИВНЫЕ - нарушение внимания, рассеянность, снижение памяти
- ∅ болевые - миалгии, головные боли напряжения, кардиалгии, абдоминалгии, боли в спине
- ∅ вегетативная дисфункция - головокружение, диспепсия, тахикардия, гипервентиляция, гипергидроз
- ∅ эмоциональные - внутреннее напряжение, тревога, лабильность или снижение настроения, раздражительность, страхи
- ∅ мотивационные и обменно-эндокринные - диссомнии, снижение либидо, изменения аппетита, похудание, отеки, дисменорея
- ∅ гиперестезии - повышенная чувствительность к свету и звуку

классификация астении

Астения

```
graph TD; A[Астения] --> B[Первичная, ядерная, функциональная]; A --> C[Физиогенные астении]; C --> D[Реактивная]; C --> E[Вторичная, симптоматическая, органическая, соматогенная];
```

The diagram is a flowchart on a black background. At the top is a blue oval containing the word 'Астения' in white. A green arrow points from this oval to a green-bordered box on the left containing the text 'Первичная, ядерная, функциональная' in yellow. A white arrow points from the blue oval to a purple-bordered box in the center containing the text 'Физиогенные астении' in yellow. From the purple box, two white arrows point downwards to two yellow-bordered boxes. The left yellow box contains the text 'Реактивная' in blue, and the right yellow box contains the text 'Вторичная, симптоматическая, органическая, соматогенная' in blue.

**Первичная,
ядерная,
функциональная**

**Физиогенные
астении**

Реактивная

**Вторичная,
симптоматическая,
органическая,
соматогенная**

Причины первичной (ядерной) астении

Конституциональный фактор

- ∅ Астения с детства
- ∅ Личностные характеристики (тревожность, сенситивность)
- ∅ Морфаноподобная конституция
- ∅ ПМК
- ∅ Артериальная гипотония, вестибулопатия, мигрени

Психогенный фактор - невозможность достижения цели из-за:

- ∅ личностных особенностей (высокий уровень притязаний при отсутствии соответствующих данных для реализации)
- ∅ интрапсихического конфликта - невротические расстройства

Неосознанное «не могу», «не хочу» превращается в осознанное

«Нет сил»

Причины реактивной астении

Физиологические:

- ∅ беременность, лактация
- ∅ сезонный авитаминоз
- ∅ МОНОТОНΙΑ

Психо-физиологические: астения негативной адаптации

- ∅ Недостаточность адаптационных механизмов в условиях эмоционального напряжения
- ∅ Астения при десинхронозе
- ∅ синдром эмоционального выгорания

Реабилитационный период после:

- ∅ операций,
- ∅ инфекций,
- ∅ травм,
- ∅ соматических катастроф (инфаркты, инсульты)
- ∅ кровотечений

Причины вторичной астении (симптоматической)

- ∅ Инфекционные заболевания (туберкулез, инфекционный эндокардит, вирусный гепатит, СПИД, инфекционный мононуклеоз)
- ∅ Эндокринные и метаболические расстройства (гипер- и гипотиреоз, гиперпаратиреозидизм, болезнь Аддисона, гипопитуитаризм, гипергликемия, гиперкальциемия, энцефалопатии)
- ∅ Сердечно-легочные заболевания (гипоксия)
- ∅ Гематологические и соединительнотканые болезни (анемии, острый лейкоз, хронический миелолейкоз, миеломная болезнь, коллагенозы)
- ∅ Онкологические заболевания (первичный рак и метастазы)
- ∅ Неврологические заболевания (дебют рассеянного склероза, полимиозиты, миопатии, миастения)
- ∅ Ятрогенные факторы (прием гипотензивных, бета-блокаторов, гипнотиков и анксиолитиков, диуретиков, слабительных, миорелаксантов, кортикостероидов)
- ∅ Профессиональные вредности (вибрация, радиация, токсические в-ва)
- ∅ Психические заболевания (шизофрения, эндогенная депрессия)

Стимуляторы условно подразделяются на 5
больших групп:

1. ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

Психомоторные (адренергические):

- ∅ - кофеин;
- ∅ - амфетамин (фенамин);
- ∅ - мезокарб (сиднокарб).

2. ОБЩЕТОНИЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА (АДАПТОГЕНЫ)

а) растительного происхождения:

- ∅ - препараты женьшеня, элеутерококка, аралии, золотого корня,

б) животного происхождения:

- ∅ - пантокрин и др.

Стимуляторы условно подразделяются на 5 больших групп:

3. НООТРОПЫ:

- ∅ - ноотропил (пирацетам);
- ∅ - пиридитол;
- ∅ - аминалон и др.

4. АНАЛЕПТИКИ

а) прямого действия:

- ∅ - бемегрид;
- ∅ - этимизол и др.

б) рефлекторного действия:

- ∅ - цититон и др.

в) смешанного действия:

- ∅ - никетамид и др.

г) стимуляторы спинного мозга

- ∅ - стрихнин;
- ∅ - секуринин и др.

Антидепрессанты I-ого поколения

Ингибиторы моно-аминооксидазы (ИМАО)

- ниаламид
- фенелзин

Трициклические антидепрессанты (ТЦА)

- амитриптилин
- имипрамин

Антидепрессанты II-ого и последующих поколений

Селективные ингибиторы обратного захвата

серотонина (СИОЗС)

- флуоксетин
- сертралин
- пароксетин
- циталопрам
- флувоксамин

норадреналина (СИОЗН)

- мапротилин

Селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (ССОЗС)

- тианептин (Коаксил)

Обратимые ингибиторы MAO-A (ОИМАО-A)

- моклобемид
- брофаромин
- пирлиндол

Селективные норадернергические серотонинергические антидепрессанты (СНСА)

- мirtазапин
- милнаципран
- венлафаксин

Стимуляторы условно подразделяются на 5 больших групп:

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

∅ Антидепрессанты улучшают патологически измененное настроение, возвращают интерес к жизни, активность и оптимизм у больных депрессией.

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

- ∅ Депрессией страдает 4-5 % населения, **риск заболевания в течение жизни составляет 15-20%.**
- ∅ Только 20% больных депрессией получают медицинскую помощь, 2 % - нуждаются в госпитализации.
- ∅ Широко распространены маскированные и соматизированные формы депрессии, при которых преобладают соматические и вегетативные симптомы.

АНТИДЕПРЕССАНТЫ



- ∅ Депрессивная симптоматика **возникает при маниакально-депрессивном психозе, шизофрении, нейроинфекциях, инволюционных расстройствах, тяжелой психической травме, вследствие неудач в семейной жизни и на службе, крушения жизненных надежд (фрустрация), непреодолимых трудностей.**
- ∅ Депрессия характерна также для **умственного переутомления, злоупотребления нейролептиками, транквилизаторами, хронического алкоголизма, тяжелых соматических заболеваний (сахарный диабет, другие эндокринные нарушения, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, злокачественная опухоль).**

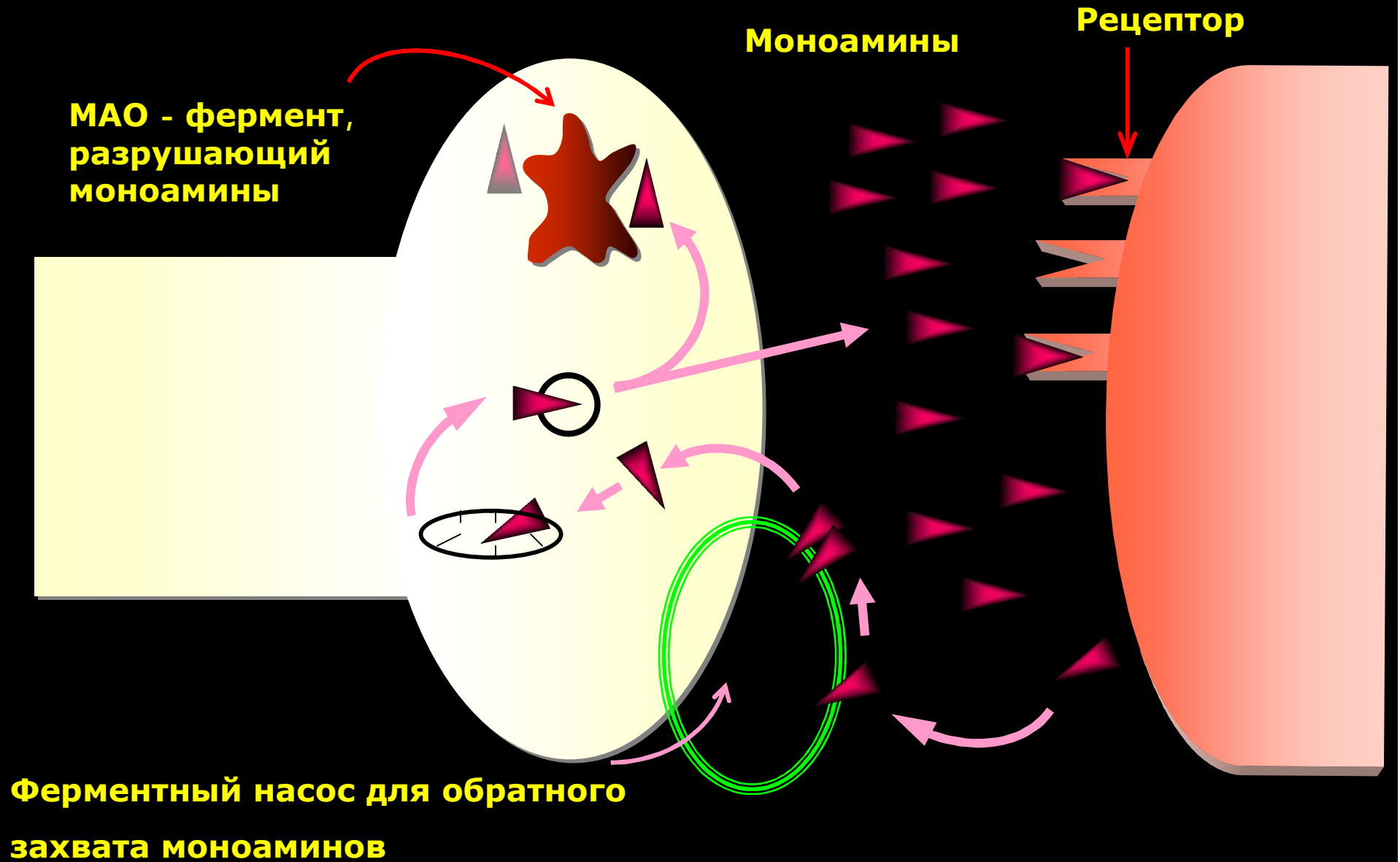
Депрессии:

- ☐ **Экзогенные, составляют 60% случаев**
- ∅ **вызваны тяжелыми психическими травмами;**
- ∅ **тяжелыми соматическими заболеваниями;**
- ∅ **умственным и психическим утомлением;**
- ∅ **алкоголем;**
- ∅ **приемом некоторых лекарственных препаратов**
- ☐ **Эндогенные, депрессивные компоненты психических болезней;**
- ∅ **депрессии старческие;**
- ∅ **атеросклеротические;**
- ∅ **посттравматические.**

В механизмах формирования настроения

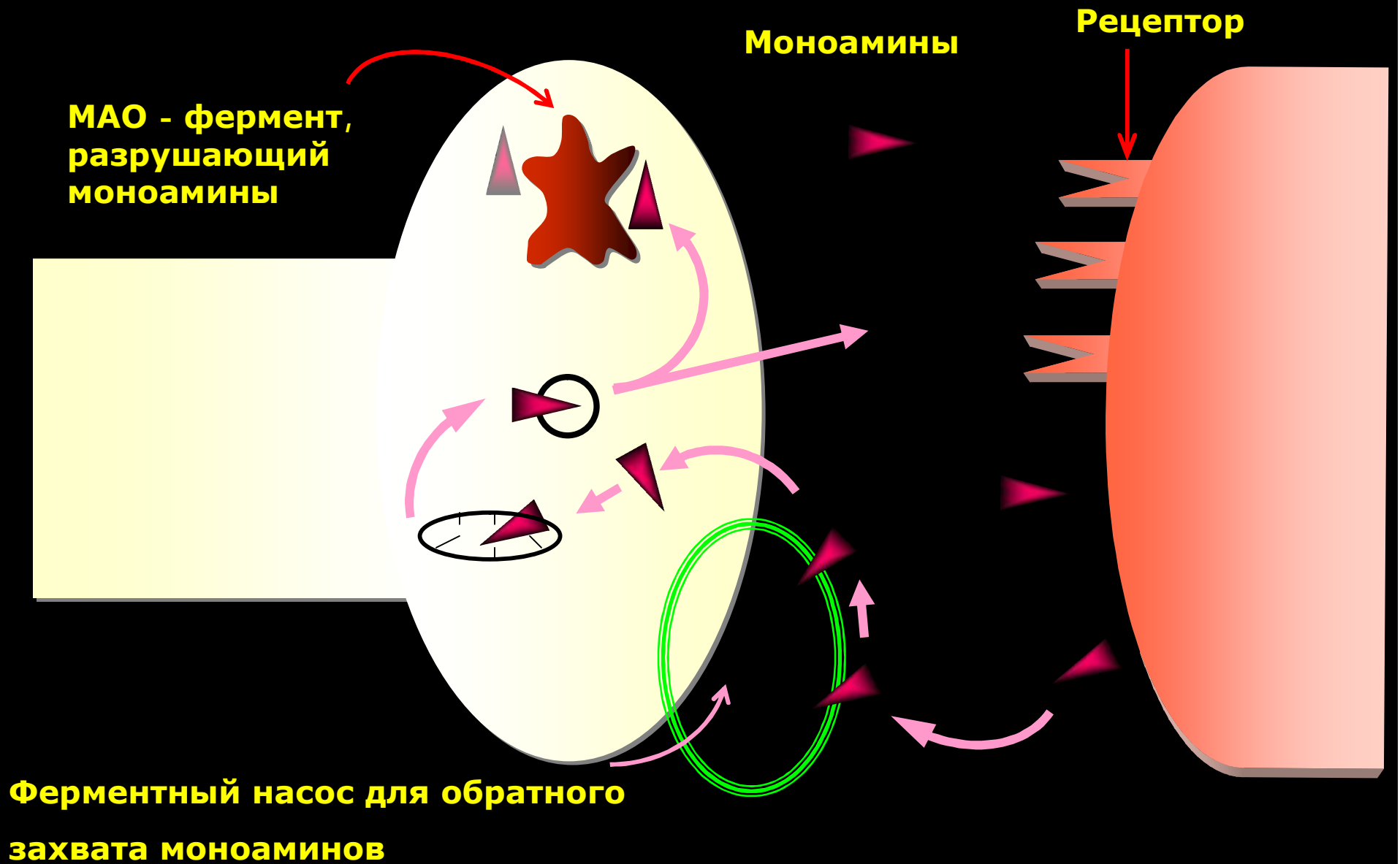
- ∅ **Участвуют: кора больших полушарий, «нервный субстрат эмоций» (лимбическая система, прежде всего миндалина и гиппокамп).**
- ∅ **Исходя из моноаминергической теории развитие депрессий связывают с ослаблением моноаминергической передачи.**
- ∅ *В патогенезе депрессии большое значение имеет десинхроноз — **рассогласование биоритмов. В эмоциональных центрах лимбической системе, гипоталамусе снижается содержание моноаминов — серотонина и норадреналина.***

КЛАССИЧЕСКАЯ МОНОАМИНОВАЯ ГИПОТЕЗА ФОРМИРОВАНИЯ психических расстройств (нормальное состояние нейронов)

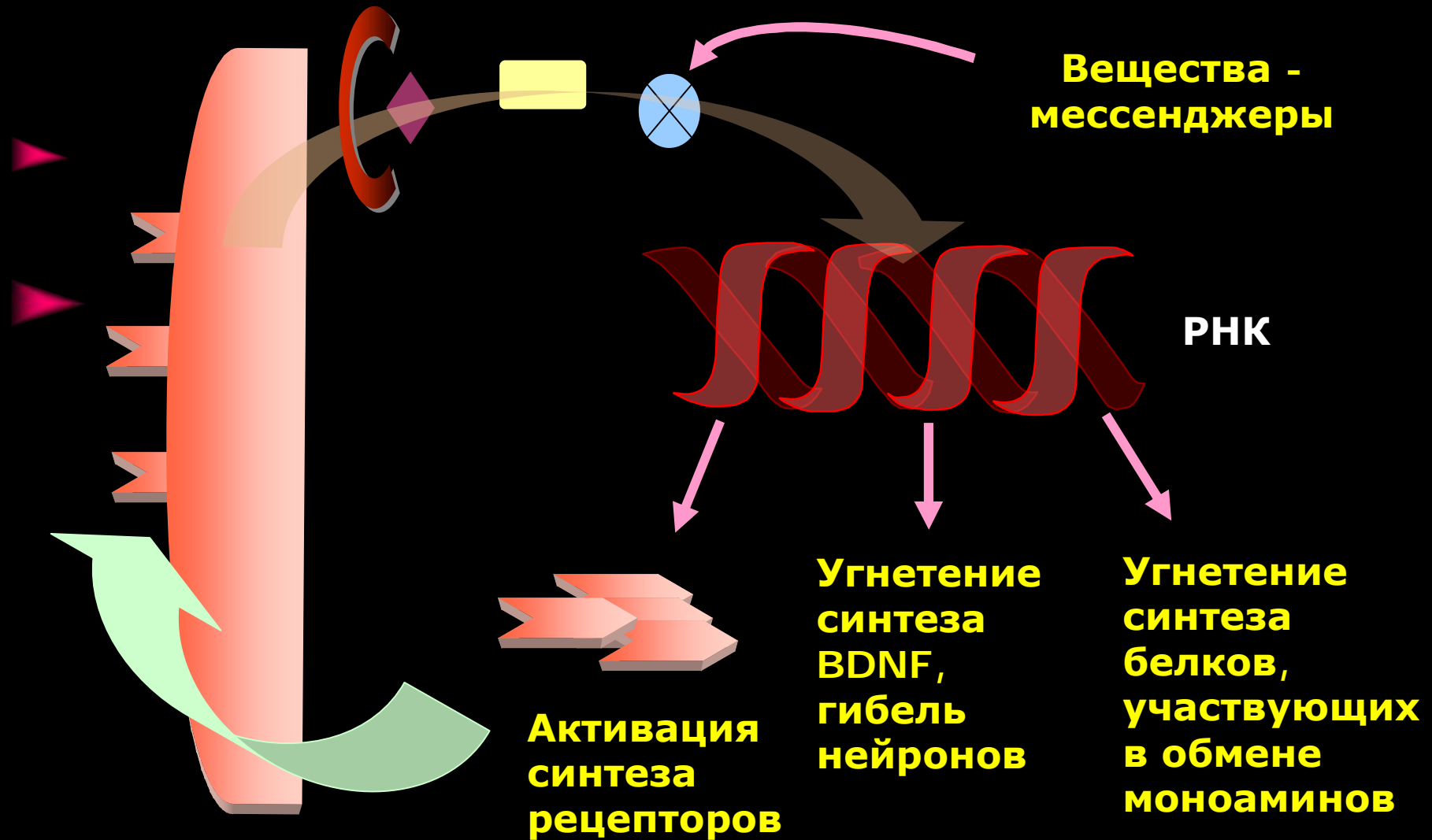


КЛАССИЧЕСКАЯ МОНОАМИНОВАЯ ГИПОТЕЗА ФОРМИРОВАНИЯ психических расстройств

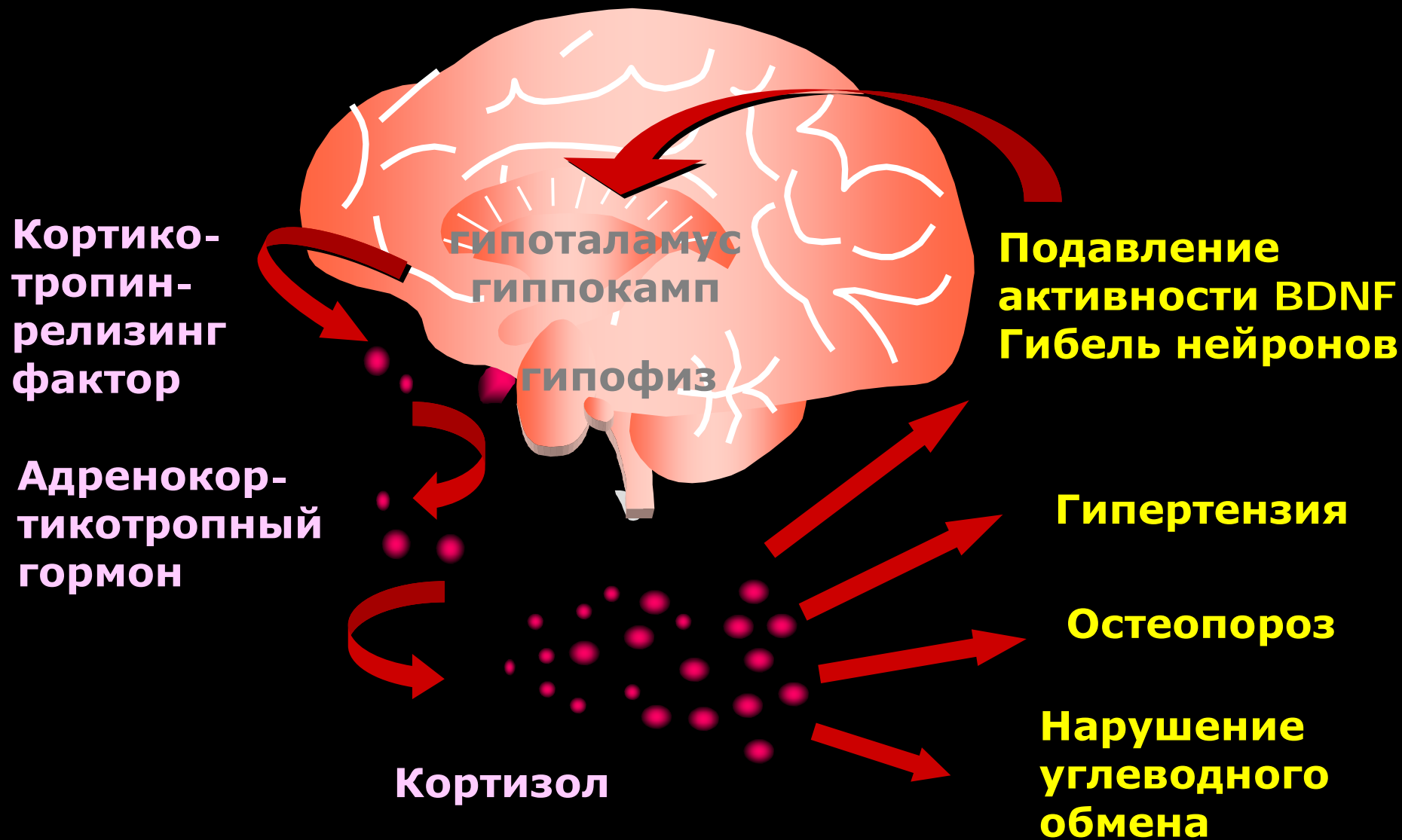
(депрессия – функциональный дефицит моноаминов)



«ГЕННАЯ» МОДИФИКАЦИЯ МОНОАМИНОВОЙ ГИПОТЕЗЫ (дефицит моноаминов реализуется на генетическом уровне)



СТРЕСС, ДЕПРЕССИЯ И ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ СИСТЕМА



Жалобы предъявляемые больными, с клинической точки зрения

1 группа

активно
жалуются
на нарушение
памяти,
внимания

невролог
психиатр

2 группа

предъявляют
самые разные
жалобы

на снижение памяти
могут пожаловаться
только при активном
расспросе

терапевт
невролог
психиатр и др.

3 группа

жалоб на память
не предъявляют

приводят
родственники

невролог
психиатр

С КЛИНИЧЕСКОЙ ТОЧКИ ЗРЕНИЯ

1 группа

активно
жалуются
на нарушение
памяти,
внимания

НАСТОЙЧИВЫЕ ЖАЛОБЫ НА НАРУШЕНИЕ ПАМЯТИ



ДЕПРЕССИЯ

невролог
психиатр

Больной депрессией вне психиатрии это:



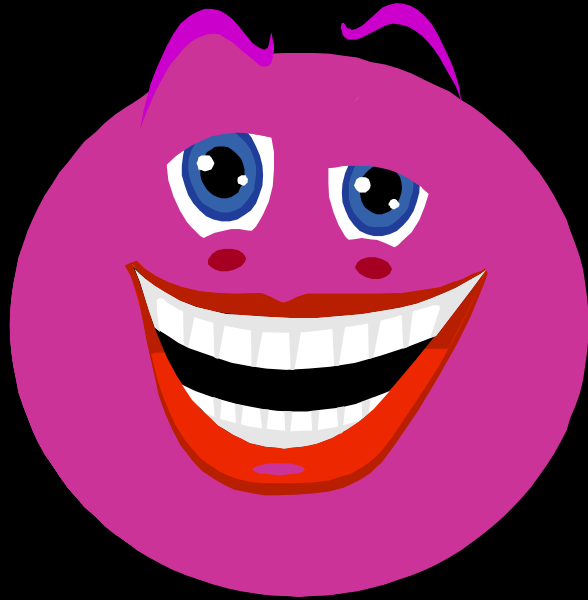
- 1. Женщина**
- 2. С избыточной массой тела**
- 3. Чуть за 50 лет**
- 4. Замужем**
- 5. С высшим образованием**
- 6. Служащая или пенсионерка**
- 7. Наблюдается в
поликлинике**

Наиболее частые жалобы больных депрессиями, наблюдающихся:

неврологами

- ухудшение памяти и внимания,
- трудности сосредоточения
- боли в голове, спине, шее, руках
- покалывание в различных частях тела
- «мурашки» под кожей
- жжение, сухость и стягивание кожи
- упадок сил
- вялость, сонливость,
- **снижение трудоспособности**
- раздражительность
- головокружения
- обмороки
- «комочек» в горле
- озноб, внутренняя дрожь,
- также в руках или ногах

Эмоции (аффекты) в норме



**положительные
эмоции**



**отрицательные
эмоции**

Эмоции при депрессии



ослабленный позитивный аффект

- подавленность
- безрадостность
- безнадежность
- неуверенность
- утомляемость
- утрата
интереса и
чувства
удовольствия

усиленный негативный аффект

- хандра
- раздражение
- недовольство
- чувство вины
- беспокойство
- отвращение к
себе, людям,
событиям



Ослабленный позитивный и/или усиленный негативный аффекты и нейротрансмиттеры



**Синдром дефицита
дофамина - СДД**



**Синдром дефицита
серотонина - СДС**

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

- Ø Основным симптомом депрессии является немотивированная тоска.
- Ø Она выражается по-разному - от чувства скуки и грусти до ангедонии (невозможность получать удовольствие), драматического ощущения безысходности, социального и психологического тупика.
- Ø У больных появляется пессимизм в оценке своих способностей, возникают мысли о собственной неполноценности и никчемности, идея вины перед окружающими.
- Ø Нередки суицидальные попытки.

2 основных вида течения депрессий:

Ø Для *астено-депрессивного синдрома* характерны: депрессия, апатия, инертность, ухудшение мыслительной деятельности, двигательная за-торможенность.

Ø *Тревожно-депрессивный синдром* проявляется: депрессией на фоне ворчливости, эмоциональной взрывчатости, злобы, страха, тревожного наплыва мыслей с опасениями различного содержания.

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

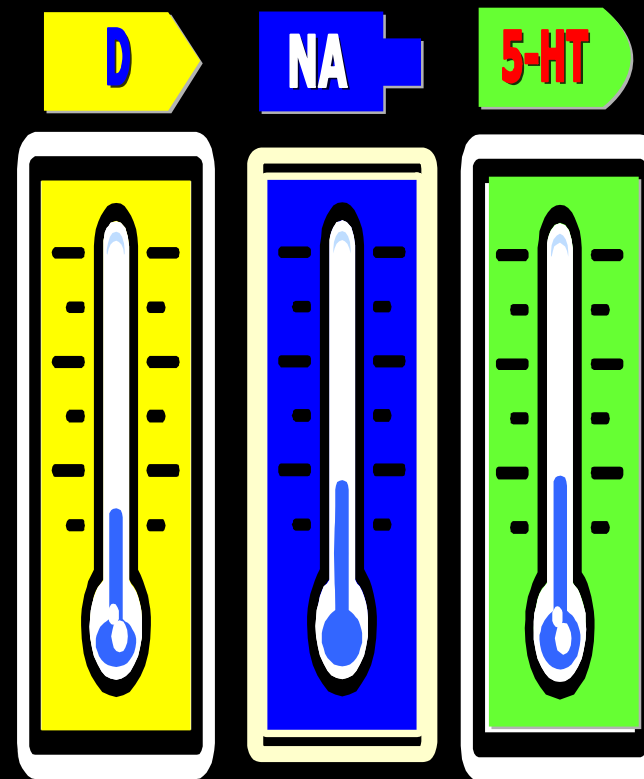
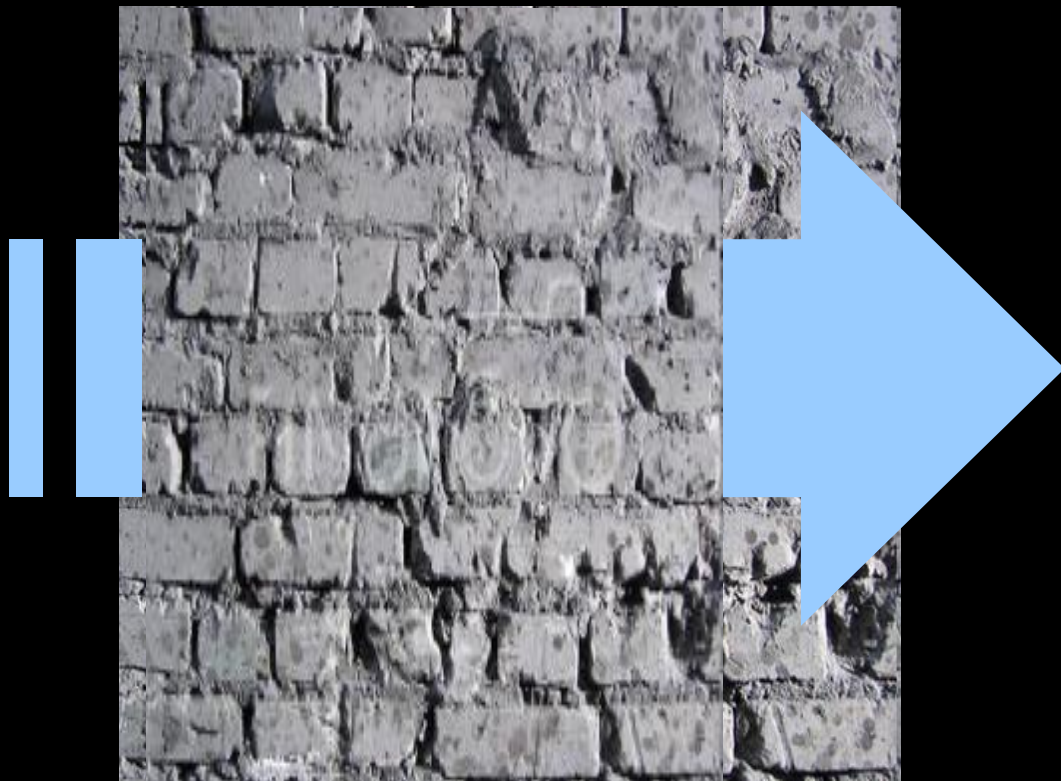
Ø Сегодня антидепрессанты — один из наиболее быстро развивающихся классов лекарственных средств, так как это болезнь урбанизированного общества, то есть богатого, никакая фармацевтическая компания не будет вкладывать средства в разработку противотуберкулезных препаратов для нищих стран.

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Антидепрессанты - лекарственные препараты, устраняющие депрессии (депрессия - это длящееся не менее двух недель, сниженное большую часть дня, патологически подавленное настроение).

- ∅ 1. Апатическая депрессия (тоскливая) депрессия (нужно оказывать еще и психостимулирующее действие - назначать антидепрессанты со стимулирующим действием - ТИМОРЕТИКИ (греч. - egeto - раздражать)).
- ∅ 2. Тревожная депрессия (самый опасный и тяжелый вариант - нужно оказывать еще и психоседативное действие - назначать антидепрессанты с седативным действием, называют еще их ТИМОЛЕПТИКАМИ (от греческого - thymos - душа, дух; leptos - нежный, тонкий)).

Антидепрессанты пробивают стену или повышают количество нейротрансмиттеров?



Фармакодинамическая классификация антидепрессантов

- ∅ Повышение содержания нейромедиаторов (норадреналина, серотонина, дофамина) в синаптической щели за счет блокады их обратного захвата - ТЦА
- ∅ Блокада метаболических путей разрушения нейромедиаторов – ингибиторы МАО
- ∅ Блокада обратного захвата преимущественно норадреналина – вторичные амины
- ∅ Блокада обратного захвата норадреналина и серотонина – третичные амины
- ∅ Блокада обратного захвата серотонина – СИОЗС
- ∅ Блокада рецепторов постсинаптической мембраны
- ∅ Блокада М-холинорецепторов и H1-гистаминовых рецепторов

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

I. Средства, угнетающие нейрональный захват моноаминов

1. Неизбирательного действия, блокирующие нейрональный захват серотонина и норадреналина: Имипрамин (стимулятор), amitriptilin (седативное действие);

2. Избирательного действия

А. Блокирующие нейрональный захват серотонина: *Флуоксетин* (стимулятор);

Б. Блокирующие нейрональный захват норадреналина: *Мапротилин* (сбалансированного действия).

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

**II. Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) -
предназначены для лечения апатического
и тоскливого вариантов депрессии.**

- 1. Неизбирательного (ингибиторы МАО-А и МАО-В) и необратимого действия:
*Ниаламид (стимулятор);***
- 2. Избирательного (ингибиторы МАО-А) и обратимого действия, не влияют на ДОПАминергическую систему:
*Моклобеמיד – (стимулятор)***

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

- q Три вида активности, выраженные в разных соотношениях:
- ∅ Основной антидепрессивный эффект. Тимолептическое действие (способность повышать, восстанавливать настроение, устранять тоску, физическую заторможенность).

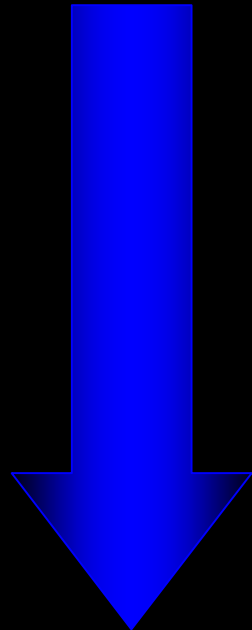
АНТИДЕПРЕССАНТЫ

- q Три вида активности, выраженные в разных соотношениях:
- ∅ Дополнительный седативный и анксиолитический эффект. Устранение отрицательных эмоций, тревоги, невротических проявлений (*амитриптилин*).
- ∅ Дополнительный стимулирующий эффект. Активация психомоторной активности и поведения. Восстанавливаются мотивации, инициатива, устраняется умственная и двигательная заторможенность (*ниаламид, имипрамин, флуоксетин*).

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ПО СЕДАТИВНОМУ И АКТИВИРУЮЩЕМУ ДЕЙСТВИЮ

АНТИДЕПРЕССАНТЫ -СЕДАТИКИ

амитриптилин
доксепин
миансерин
флувоксамин
тразодон



стимулирующий
эффект

АНТИДЕПРЕССАНТЫ СБАЛАНСИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

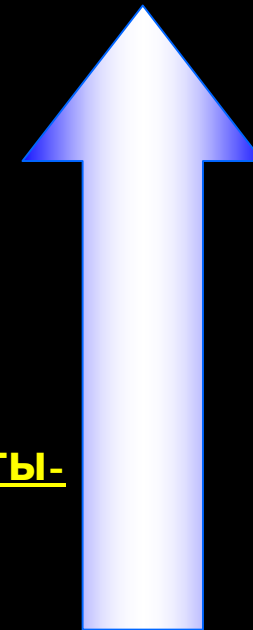
мапротилин
тианептин
сертралин
пароксетин
пиразидол
кломипрамин

АНТИДЕПРЕССАНТЫ- СТИМУЛЯТОРЫ

имипрамин
нортриптилин
флуоксетин

ниаламид
ипрониазид
фенелзин

седативный
эффект



ИНГИБИТОРЫ НЕЙРОНАЛЬНОГО ЗАХВАТА МОНОАМИНОВ

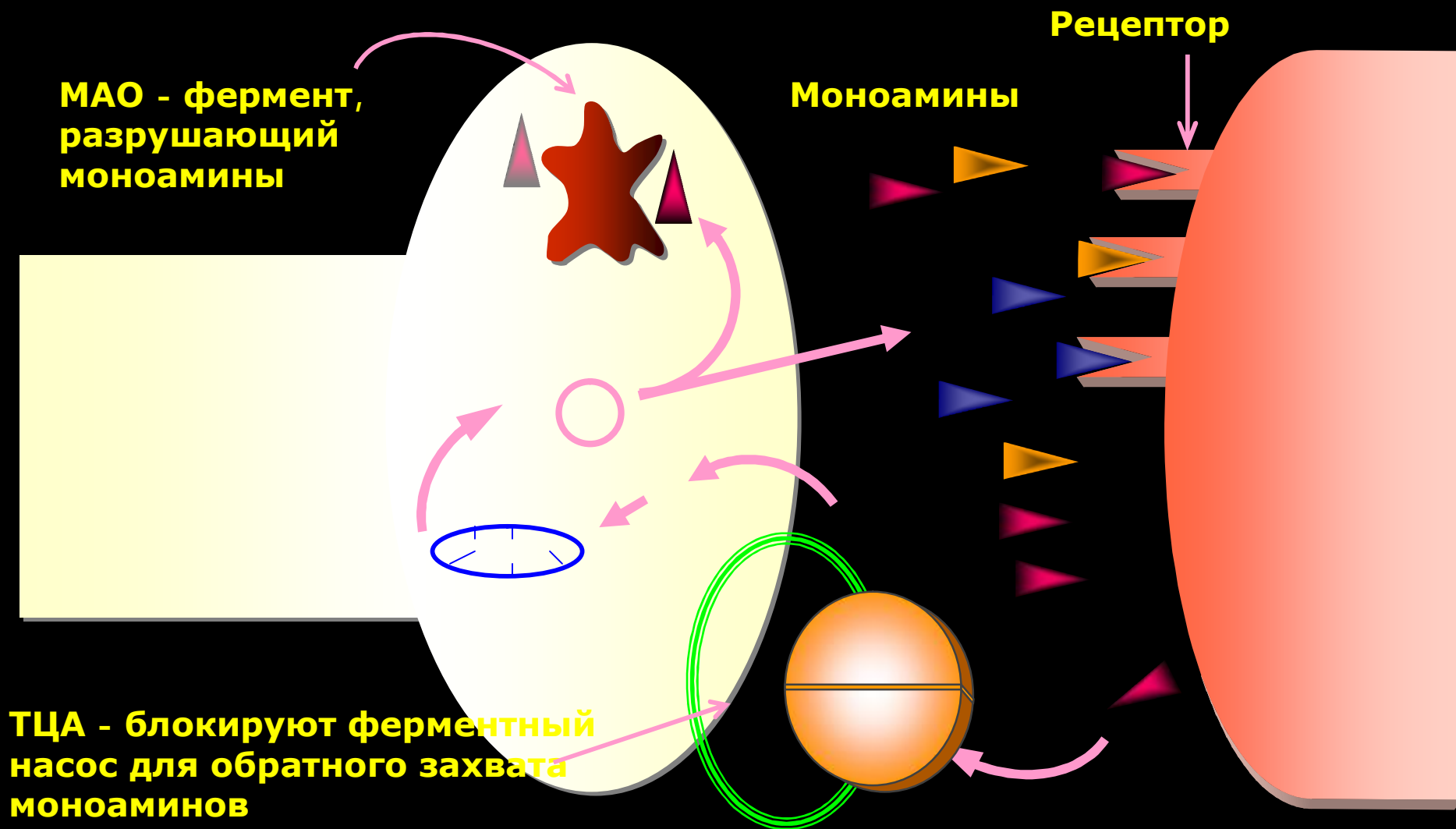
q *ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ*

- ∅ **Механизм действия:** ингибирование обратного захвата моноаминов пресинаптическими окончаниями (серотонина, норадреналина, меньше дофамина), накопление их в синаптической щели, повышением эффективности синаптической передачи.
- ∅ Помимо этого, важную роль играет и центральное М-холиноблокирующее действие.

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

- ∅ Наряду с ингибированием нейронального захвата серотонина и норадреналина в различной степени блокируют М-холинорецепторы, рецепторы гистамина H_2 , β -адренорецепторы, рецепторы серотонина $5-HT_2$ и $5-HT_3$.
- ∅ Наряду с центральными эффектами обладают некоторым периферическим М-холиноблокирующим (атропиноподобным), папавериноподобным (спазмолитическим миотропным) и отчетливым противогистаминным действием.

РОСТ КОНЦЕНТРАЦИИ МОНОАМИНОВ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ



ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

- 1) Блокаторы нейронального захвата моноаминов оказывают тимо-аналептическое действие (греч. *thymos* — душа, настроение, *ana* — приставка, означающая движение вверх, *lepticos* — способный воспринимать).
- ∅ У больных депрессией появляется хорошее ровное настроение, возвращаются оптимизм, жизненные цели, исчезают чувство безнадежности и суицидальные мысли.
 - ∅ Наступает через 10—15 дней курсового приема.
 - ∅ Эффект обусловлен нарушением поступления серотонина и норадреналина в пресинаптические окончания.
 - ∅ Оставшиеся в синаптической щели медиаторы возбуждают соответствующие рецепторы.

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

2) Дополнительные эффекты этой группы — психостимулирующий - имипрамин и седативный (амитриптилин).

- ∅ Психостимулирующее действие направлено на оживление психомоторики, восстановление мотиваций, инициативы, повышение умственной и физической работоспособности.
- ∅ Оно развивается спустя 5—7 дней после начала терапии.
- ∅ Психостимуляция вызвана блокадой нейронального захвата норадреналина.

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

3) Противотревожное и седативное влияние проявляется уменьшением страха, тревоги и беспокойства в результате блокады М-холинорецепторов, рецепторов гистамина H₂ и пресинаптических β -адренорецепторов в ретикулярной формации.

4) Обладают анальгетическим, гипотермическим и противорвотным действием. В развитии анальгезии участвует серотонинергическая и адренергическая антиноцицептивная система мозга.

НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ СИСТЕМЫ, РЕЦЕПТОРЫ И ИХ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

медиатор	норадреналин		серотонин			АХ	гистамин
	стимуляция	альфа -1 блокада	5-НТ1 Стимул.	5-НТ2 Стимул.	5-НТ3 Стимул		
Действие на рецепторы	стимуляция	альфа -1 блокада	5-НТ1 Стимул.	5-НТ2 Стимул.	5-НТ3 Стимул	блокада	H1-блокада
Клинические эффекты	Антидепрессивный	Антиадренергический	Антидепрессивный Анксиолитический	Серотонинергический	Серотонинергический	Холинолитический	Антигистаминный
Побочные эффекты	Тахикардия; Тремор	Ортостат. гипотензия; рефлек. тахикардия; головокружение	Понижение температуры	Ажитация; Бессонница; сексуальные нарушения	Тошнота; рвота; головная боль	Снижение секреции желез; нарушение аккомодации; задержка мочеиспускания	Седация; сонливость

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Механизм действия/Эффекты:

- ∅ Антидепрессивный - стимуляция адренергических, серотонинергических и дофаминергических рецепторов.
- ∅ Анксиолитический — связан со стимуляцией ГАМК-ергических структур головного мозга.
- ∅ Антиневралгический — не прямое действие на эндогенные опиоидные системы.
- ∅ Противоязвенный — блокируют гистаминовые H₂-рецепторы в париетальных клетках желудка.
- ∅ Антидиуретический — антихолинергическая активность, приводит к повышению способности мочевого пузыря к растяжению.
- ∅ Периферические и центральные М-холиноблокаторы
- ∅ Седативный эффект — блокада H₁-рецепторов
- ∅ Гипотензивный - блокада адренорецепторов.

Фармакокинетика антидепрессантов

- ∅ ТЦА при пероральном приеме быстро всасываются и распределяются по всему организму
- ∅ Около 50% введенной дозы элиминируется в среднем за 2 сут преимущественно почками, остальная часть связывается с белками крови и полностью выводится лишь через 2 недели
- ∅ Метаболизм большинства АД - путем гидроксилирования изоферментом цитохрома CYP 2D6, активность которого может генетически варьировать
- ∅ Многие метаболиты активны и играют более значительную роль, чем основной препарат (T1/2 норфлуоксетина >> T1/2 флуоксетина)
- ∅ T1/2 широко варьирует, например, у имипрамина и флувоксамина 15 ч, сертралина – 25 ч, флуоксетина – 60 ч (а его метаболита норфлуоксетина – 300 ч)

Фармакокинетика антидепрессантов

- ∅ У многих ТЦА – линейная зависимость между их содержанием в плазме крови и клинической эффективностью
- ∅ У большинства антидепрессантов, в т.ч. последнего поколения, четкой связи между эффектом и концентрацией в плазме крови не обнаружено.
- ∅ Серотонинергические антидепрессанты независимо от концентрации часто оказываются более эффективными при назначении в низких дозах.

Побочные эффекты ингибиторов обратного захвата моноаминов (трициклических антидепрессантов)

- ∅ Нарушения со стороны ЦНС - головная боль, беспокойство, тревога, спутанность сознания, дезориентация, бред, галлюцинации, ночные кошмары, атаксия, тремор, парестезия;
- ∅ Кардиотоксичность - ослабление сердечных сокращений, тахикардия, аритмия;
- ∅ Ортостатическая гипотензия (блок периферических α -рецепторов);
- ∅ Периферическое М-холиноблокирующее действие - сухость во рту, расширение зрачков, повышение внутриглазного давления, паралич аккомодации, угнетение перистальтики кишечника, расслабление мочевого пузыря (парадоксально повышается потоотделение).

Побочные эффекты ингибиторов обратного захвата моноаминов (трициклических антидепрессантов)

- ∅ при длительном назначении в больших дозах могут вызывать агранулоцитоз, тромбоцитопению, холестатическую желтуху, увеличивают массу тела (обусловлено блокадой H₂-рецепторов гистамина в гипоталамусе, что ведет к повышению аппетита).
- ∅ у мужчин возможно нарушение эрекции и эякуляции, установлена связь между приемом amitriptyline и возникновением опухоли семенников, гинекомастии и галактореи.

Побочные эффекты ингибиторов обратного захвата моноаминов (трициклических антидепрессантов)

- Ø Отравление антидепрессантами протекает в виде двух стадий: кратковременный делирий с клонико-тоническими судорогами, миоклонусом и дистонией сменяется комой.
- Ø Наблюдаются угнетение дыхания, рефлексов, гипоксия, гипотермия, падение АД, эффекты блокады М-холинорецепторов (расширение зрачков, тахикардия, аритмия, торможение перистальтики кишечника, задержка мочи).
- Ø Кома продолжается 1- 3 дня, затем может наступать повторный делирий.

Для неотложной терапии отравлений используют:

- ∅ Гемосорбцию.
- ∅ Промывание желудка с углем активированным.
- ∅ Инфузия в вену натрия гидрокарбоната, чтобы повысить связывание антидепрессантов с белками и препятствовать их проникновению в ткани.
- ∅ При аритмии назначают β -адреноблокаторы и дифенин.
- ∅ Судороги, миоклонус и дистонию купируют введением диазепама и натрия оксибутирата.

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Противопоказаны:

∅ При эпилепсии, аритмии, сердечной блокаде, миокардите, сердечной недостаточности в стадии декомпенсации, артериальной гипотензии, выраженном атеросклерозе, тиреотоксикозе, декомпенсированном сахарном диабете, заболеваниях кровеносных органов, печени, почек, беременности, грудном вскармливании.

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

- Ø ИМИПРАМИН (ИМИЗИН) (Imizinum; в табл. по 0,025; в амп. 1,25% раствора по 2 мл)
- Ø АМИТРИПТИЛИН (Amitriptylinum; в табл. по 0,025; в амп. 1% раствора по 2 мл)

Недостатки «классических» антидепрессантов (ТЦА и тетрациклических)

- ∅ Длительный латентный период
- ∅ Выраженные нежелательные эффекты
- ∅ Кардиотоксичность
- ∅ Летальность в мегадозах
- ∅ Снижение порога эпилептичности
- ∅ Увеличение массы тела
- ∅ Титрация доз
- ∅ Формирование резистентных депрессий
- ∅ Высокий риск лекарственных взаимодействий
- ∅ Плохое согласие на лечение (прекращение терапии, рецидивы).

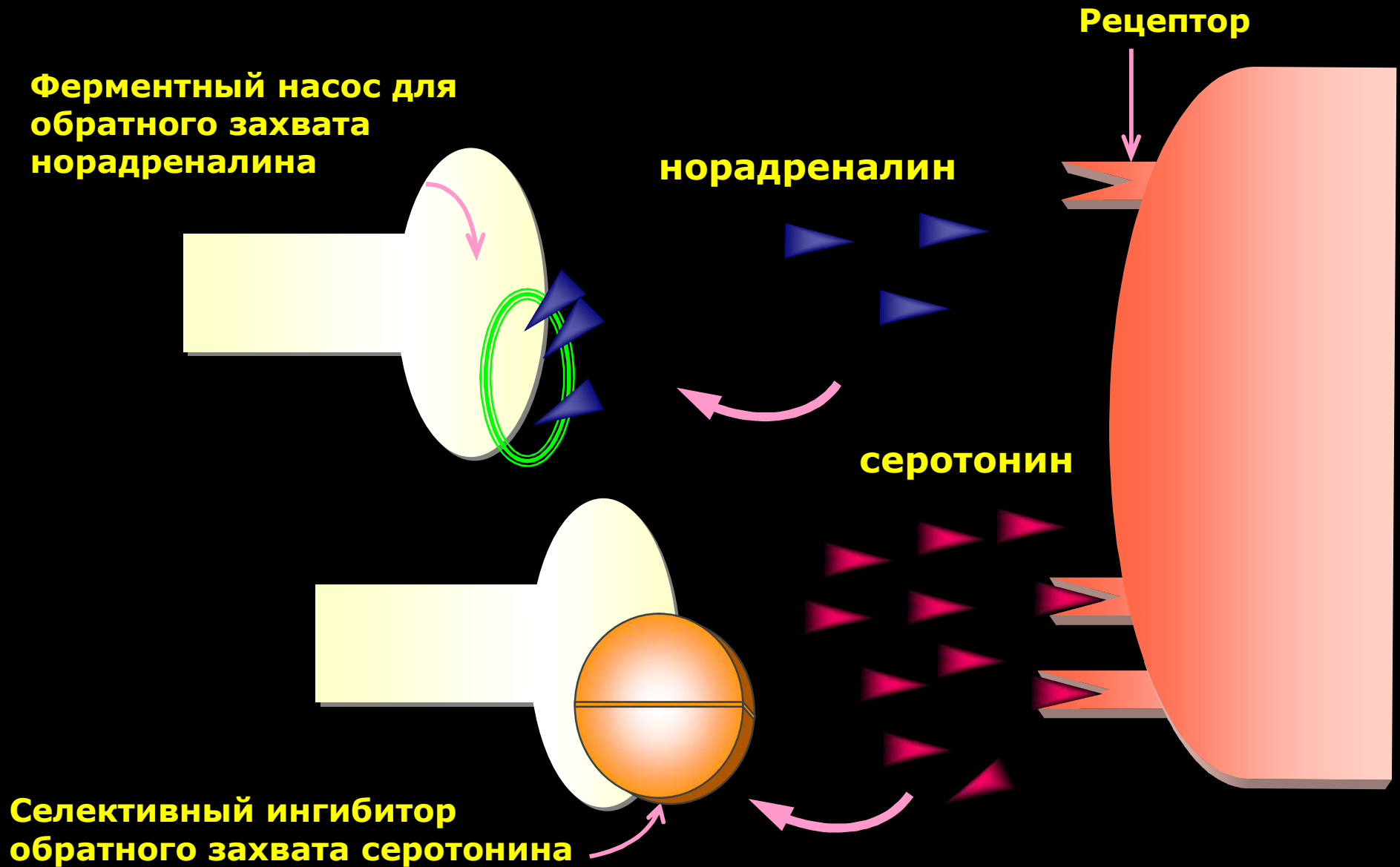
Преимущества СИОЗС

- ∅ **Мощность, сравнимая с «классическими» антидепрессантами**
- ∅ **Отсутствие холинолитических побочных явлений**
- ∅ **Отсутствие кардиотоксичности**
- ∅ **Отсутствие седации**
- ∅ **Безопасность мегадоз**
- ∅ **Отсутствие увеличения веса тела**
- ∅ **Не снижают порог эпилептичности**
- ∅ **Отсутствие титрации доз**

Избирательные блокаторы нейронального захвата серотонина

- ∅ В последние годы удалось создать антидепрессанты, способные избирательно подавлять обратный захват серотонина без существенного влияния на транспорт норадреналина и дофамина. К таким средствам относят *флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, циталопрам и др.*
- ∅ Они оказывают тимо-аналептическое действие через 6-12 нед. курсового назначения, проявляют высокую терапевтическую эффективность при соматизированной тревоге (одышка, тахикардия, потливость, гастроинтестинальные проблемы) у больных депрессией, получающих помощь в общесоматической сети; применяются также при панических и обсессивно-компульсивных расстройствах, социальной фобии, агрессии, импульсивном поведении.

НОРАДРЕНАЛИНОВЫЙ И СЕРОТОНИНОВЫЙ НЕЙРОНЫ. ДЕЙСТВИЕ СИОЗС



Избирательные блокаторы нейронального захвата серотонина

∅ **ФЛУОКСЕТИН** обладает свойствами психостимулятора, является агонистом рецепторов серотонина $5-HT_2$, показан больным депрессией протекающей с заторможенностью, сонливостью, а также при нервной булимии.

Избирательные блокаторы нейронального захвата серотонина

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

- ∅ Флувоксамин вызывает сонливость, анорексию, запор.
- ∅ Фуоксетин - головокружение, расстройства сна, акатизия, снижение аппетита,
- ∅ Сертралин - головокружение, бессонница.

Нежелательные эффекты СИОЗС

- Ø Гастроэнтерологические дозозависимые: тошнота, рвота, диспепсия, боли в животе, диарея, запоры
- Ø Анорексия с потерей массы тела - повышение аппетита и прибавка веса.
- Ø Реакции гиперчувствительности
- Ø Сухость во рту
- Ø Нервозность, тревога, головная боль, бессонница, тремор, головокружение, астения, слабость, потливость, судороги
- Ø Сексуальные расстройства (замедление эякуляции)
- Ø Гипонатриемия
- Ø Пурпура
- Ø Двигательные расстройства и дискинезии

Избирательные блокаторы нейронального захвата серотонина

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

- ⊘ Нельзя применять флуоксетин с неизбирательными ингибиторами МАО, так как может развиваться так называемый "серотониновый синдром", связанный с накоплением избыточных концентраций серотонина.
- ⊘ Это может проявляться мышечной ригидностью, гипертермией и сердечно-сосудистым коллапсом, что представляет опасность для жизни.
- ⊘ Поэтому между приемами флуоксетина и ингибиторов МАО должен быть интервал не менее 2 недель.

Недостатки атипичных антидепрессантов (СИОЗС, ССОЗС и др.)

- ∅ Менее мощные, чем «классические» антидепрессанты
- ∅ Менее эффективны при терапии глубоких депрессий

Блокирующие нейрональный захват норадреналина

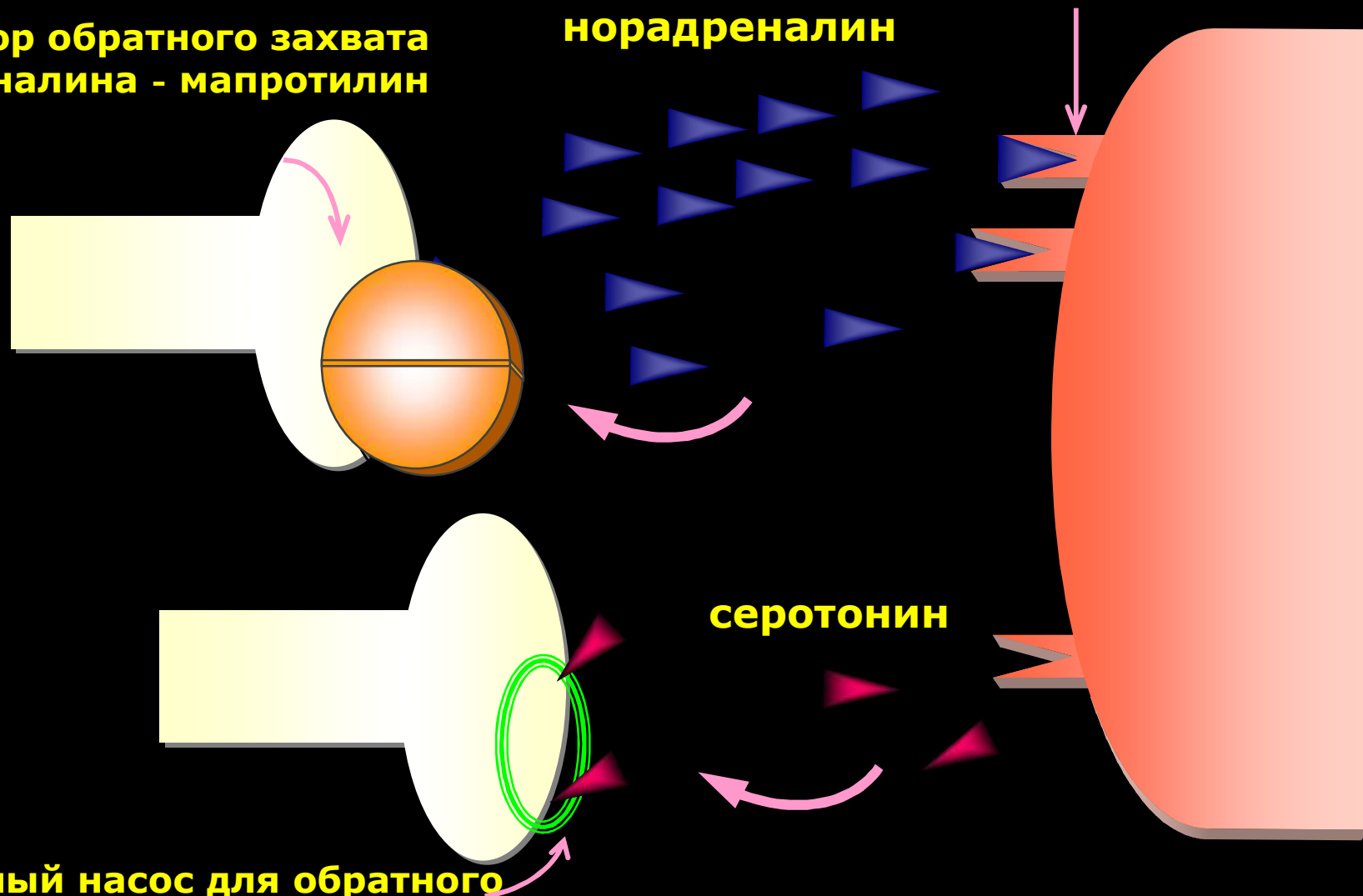
- ∅ **МАПРОТИЛИН** - обладает тимоаналептическим, противотревожным, психоседативным влиянием, слабо блокирует М-холинорецепторы, α-адренорецепторы и рецепторы гистамина.
- ∅ Показан при тревожно-депрессивном состоянии.
- ∅ По фармакологическим свойствам и показаниям к применению сходен с имипрамином (психостимулирующий).
- ∅ Всасывается из пищеварительного тракта медленно (9-16 ч). Около 90% препарата связывается с белками плазмы крови. $T_{1/2} = 43 - 51$ ч.
- ∅ Подвергается биотрансформации в печени.
- ∅ Выделяются мапротилин и его метаболиты в основном почками.

НОРАДРЕНАЛИНОВЫЙ И СЕРОТОНИНОВЫЙ НЕЙРОНЫ.

Ингибитор обратного захвата норадреналина - мапротилин

норадреналин

Рецептор



серотонин

Ферментный насос для обратного захвата серотонина

ИНГИБИТОРЫ МАО

- ∅ Существует 2 типа МАО:
- ∅ МАО-А - инактивирует серотонин, норадреналин;
- ∅ МАО-Б - инактивирует преимущественно дофамин, тирамин.

Субстраты для обоих изоферментов — дофамин, тирамин и триптамин.

- **МАО А** функционирует в нейронах, слизистой оболочке кишечника и печени. Изофермент пищеварительного тракта окисляет фенилаланин, тирозин и тирамин пищи.
- **Активность МАО В** определяется исключительно в астроцитах.

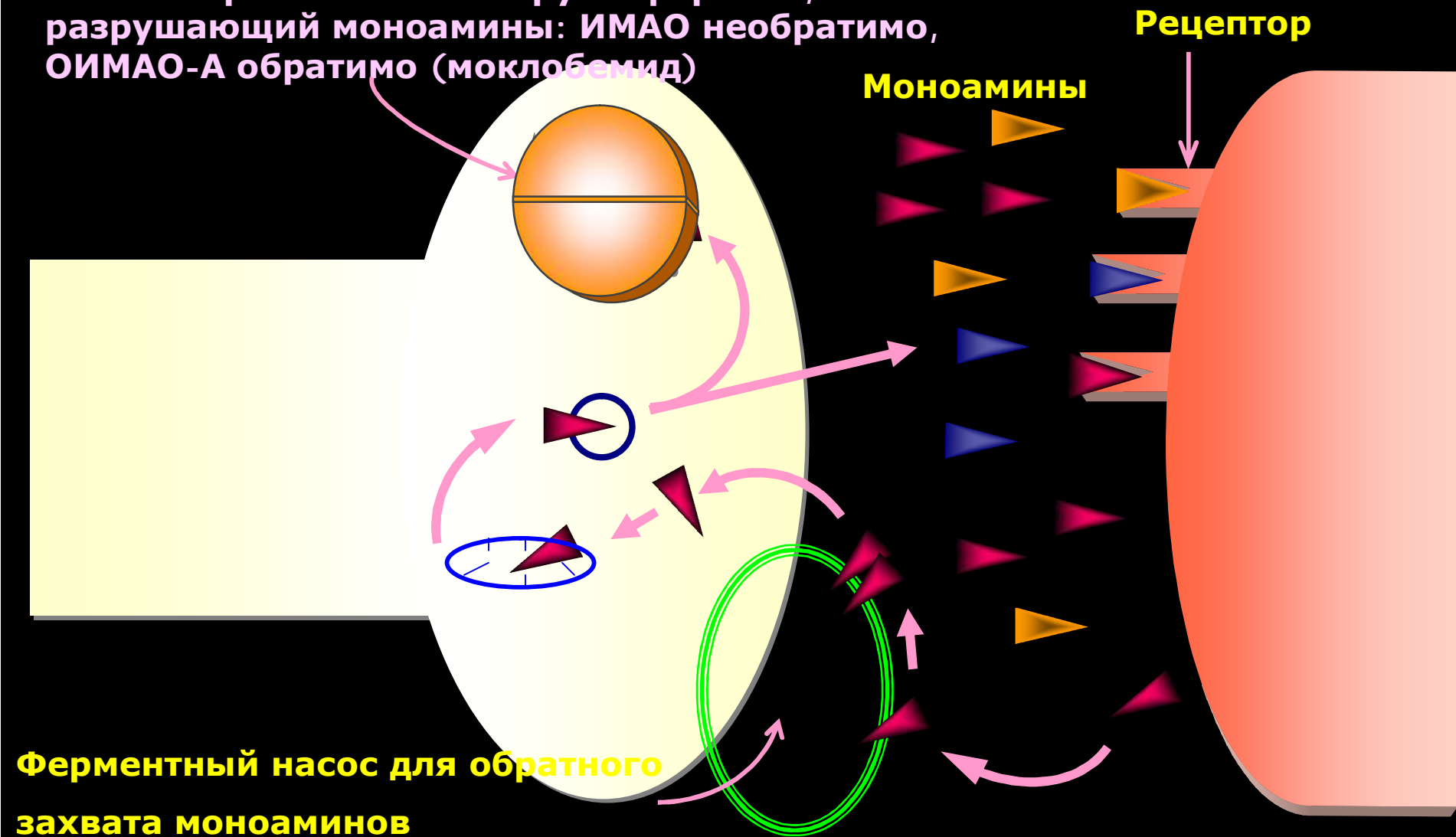
ИНГИБИТОРЫ МАО

Механизм действия:

- ∅ Антидепрессанты - ингибиторы МАО, уменьшая инактивацию серотонина и норадреналина, вызывают накопление этих нейромедиаторов и потенцируют их возбуждающее влияние на рецепторы в лимбической системе, гипоталамусе, ретикулярной формации.
- ∅ Антидепрессивный эффект ингибиторов МАО связывают с накоплением серотонина.
- ∅ Различают ИМАО с необратимым и обратимым действием.

РОСТ КОНЦЕНТРАЦИИ МОНОАМИНОВ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ИНГИБИТОРОВ МАО

Ингибиторы МАО – блокируют фермент, разрушающий моноамины: ИМАО необратимо, ОИМАО-А обратимо (моклобемид)



Ниаламид

- Ø Эффект развивается медленно (через 7-10 дней) , сохраняется длительно (для ресинтеза МАО требуется около 15 дней).
- Ø Характеризуется выраженными психостимулирующими свойствами (эйфория, возбуждение, бессонница).
- Ø Обладает гипотензивной активностью, что связано с угнетением освобождения норадреналина из пресинаптических окончаний адренергических волокон.
- Ø Уменьшают болевые ощущения при стенокардии (блок центральных звеньев рефлекторных путей с сердца).
- Ø Всасывается из ЖКТ хорошо, элиминируются почками.

Ниаламид

- q Применяют для терапии депрессии с астеническим синдромом.
- q Побочные эффекты: «сырный» - тираминовый синдром проявляется развитием гипертензии и др. осложнений при одновременном потреблении продуктов, содержащих тирамин или его предшественник тирозин (сыр, копчености, бобовые, томаты, пиво, кофе).

«Сырный» синдром при действии ИМАО связан:

- ∅ С угнетением МАО-А в центральных и периферических адренергических синапсах**
- ∅ С угнетением МАО-Б стенок кишечника**
- ∅ С угнетением дезинтоксикационной функции печени**

Ниаламид

- ∅ Необходимо из диеты больного исключить пищевые продукты, содержащие тирозин (сыр).
- ∅ Как вещество с гидразиновой группой нарушает превращение витамина В6 в коферментную форму пиридоксальфосфат.
- ∅ Это опасно развитием периферической нейропатии и токсического гепатита.

Ниаламид

- q Применяют для терапии депрессии с астеническим синдромом.
- q Побочные эффекты:
- q Бессонница, эйфория, судороги
- ∅ Обострение страха, тревоги
- ∅ Бред, галлюцинации - вследствие накопления дофамина.
- ∅ Гепатотоксическое действие
- ∅ Вне приема тираминсодержащих продуктов может вызывать ортостатическую гипотензию.

Ниаламид

- ∅ С осторожностью применять вместе с другими нейротропными средствами (наркотическими анальгетиками, адреномиметиками непрямого действия, антидепрессантами трициклического ряда).
- ∅ Потенцирует действие барбитуратов, транквилизаторов, противодиабетических средств, тиазидных диуретиков, наркотических анальгетиков, нейролептиков, алкоголя. Этот эффект связан с возможностью полиферментативного ингибирования и замедления биотрансформации других ЛС.
- ∅ Опасно сочетание с леводопой и кортикостероидами.
- ∅ После отмены ниаламида назначать другие препараты можно только через 2 недели.

Ниаламид

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

∅ при сердечной, почечной и печеночной недостаточности, нарушениях мозгового кровообращения, ажитированных состояниях, беременности, грудном вскармливании.

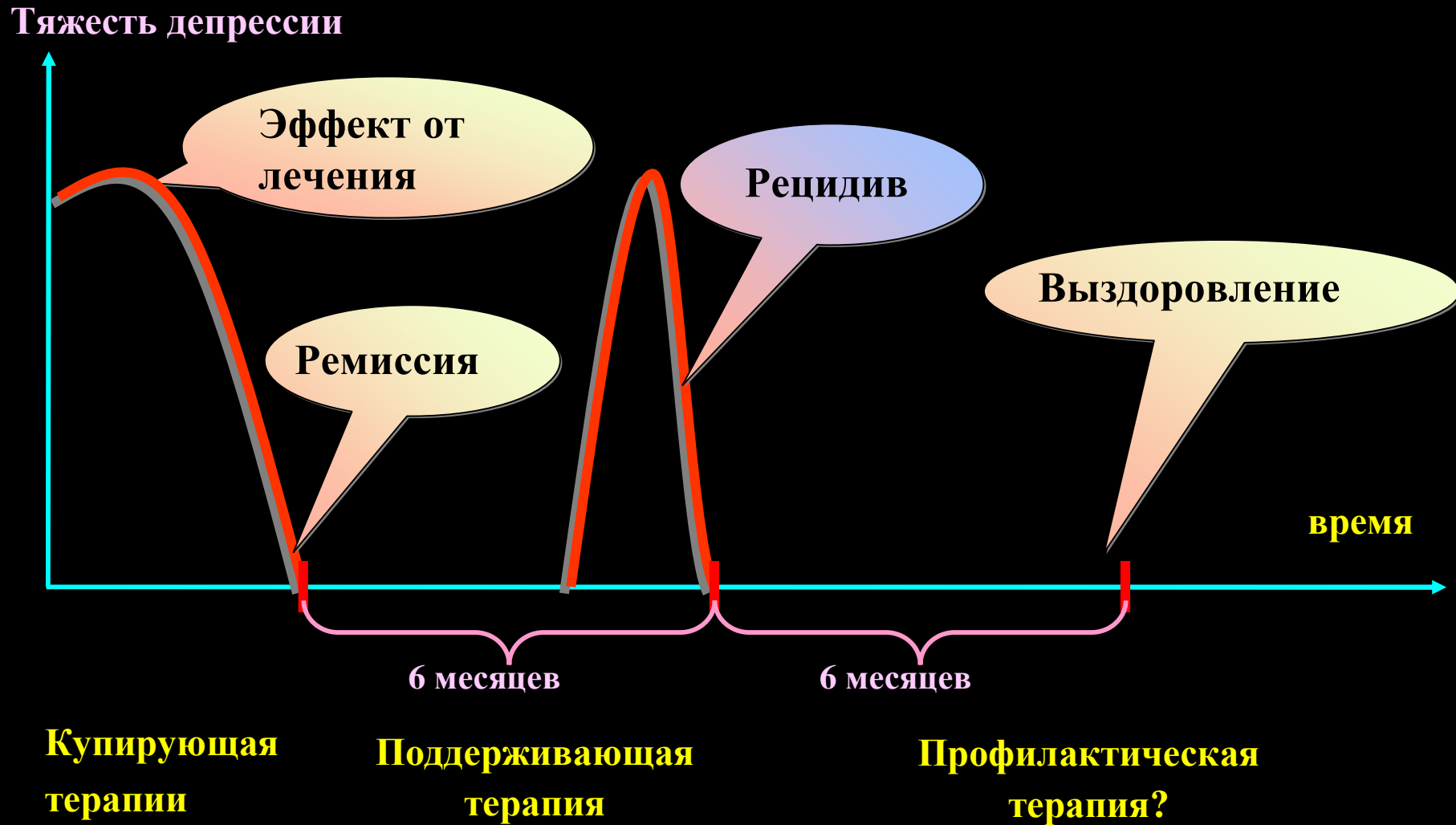
Моклобемид

- Ø ОБЛАДАЕТ НАРЯДУ С АНТИДЕПРЕССИВНЫМ И ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩИМ ЭФФЕКТОМ
- Ø **Механизм действия** - обратимое ингибирование моноаминоксидазы А, нарушение захвата норадреналина, серотонина и дофамина.
- Ø **Показания:** Депрессивные синдромы.
- Ø **Взаимодействие:** Усиливает и пролонгирует эффект симпатомиметиков и, возможно, опиатов. Увеличивает вероятность тяжелых реакций со стороны ЦНС при сочетании с циметидином, кломипрамином. Циметидин замедляет биотрансформацию.

ПИРЛИНДОЛ (ПИРАЗИДОЛ)

- Ø Обратимо ингибирует МАО А в головном мозге, не влияя на МАО В и ферменты периферических тканей.
- Ø После отмены активность МАО полностью восстанавливается через 24 ч.
- Ø Оказывает через 2—3 нед. назначения тимо-аналептическое влияние с регулирующим компонентом — у больных апатической, анергической депрессий проявляет психостимулирующие свойства, при ажитированном состоянии оказывает седативный эффект.
- Ø Обладает антиоксидантной и ноотропной активностью, улучшает познавательные функции у больных со смешанными проявлениями депрессии и деменции. Не блокирует М-холинорецепторы.
- Ø Применяется при депрессии легкой и средней степени тяжести.

ЛЕЧЕНИЕ ДЕПРЕССИЙ



ТРИ ФАЗЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИЙ

**Купирующая
терапия**

- редуцирует симптомы
- продолжается до наступления ремиссии

**Поддерживающая
терапия**

- снижает риск рецидивов
- продолжается 4 - 9 месяцев после наступления ремиссии

**Профилактическая
терапия**

- редуцирует риск повторных эпизодов
- продолжается неопределенно долго

БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ

СТЕПЕНЬ БЕЗОПАСНОСТИ	ЧИСЛО ЛЕТАЛЬНЫХ СЛУЧАЕВ В ПЕРЕСЧЕТЕ НА 1 МИЛЛИОН	ПРЕПАРАТЫ
ОТНОСИТЕЛЬНО БЕЗОПАСНЫ	< 10	флуоксетин флувоксамин сертралин пароксетин миансерин
ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫ	10 - 20	кломипрамин мапротилин тразодон
ОПАСНЫ	20 - 40	имипрамин фенелзин
ОЧЕНЬ ОПАСНЫ	> 40	амитриптилин транилципрамин

Выбор антидепрессантов в зависимости от сопутствующих состояний

АНТИДЕПРЕССАНТЫ И ТЕЧЕНИЕ ИБС

Не влияют:

- тианептин
- циталопрам и др.
СИОЗС
- моклобемид
- тразодон
- мirtазапин

Утяжеляют:

- amitриптилин,
доксепин
- мапротилин

АНТИДЕПРЕССАНТЫ И АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Не влияют:

- тианептин
- циталопрам и др. СИОЗС
- мirtазапин

Влияют:

- амитриптилин и др.ТЦА
- венлафаксин
- моклобемид
- мапротилин
- миансерин

АНТИДЕПРЕССАНТЫ И СОКРАТИМОСТЬ МИОКАРДА

Не влияют:

- пароксетин и др.
СИОЗС
- тразодон
- миансерин
- тианептин
- миртазапин
- моклобемид

Снижают:

- амитриптилин и др.
ТЦА

АНТИДЕПРЕССАНТЫ И НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

Не вызывают

- тианептин
- пароксетин
- моклобемид
- тразодон
- циталопрам
- мirtазапин

Вызывают

- амитриптилин и др. ТЦА
- венлафаксин
- мапротилин
- флуоксетин
- флувоксамин

ИЗМЕНЕНИЯ ВЕСА ТЕЛА (В КГ) ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ (6 МЕСЯЦЕВ) ЛЕЧЕНИИ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ



Фармакокинетические характеристики и относительная интенсивность побочных эффектов старых антидепрессантов в обычных терапевтических дозировках

Препарат	Дневная п/о доза (мг)	T _{1/2} препарата и его активных метаболитов	Седация	Постуральная гипотония	Антихолинэргический эффект	Прибавка в весе
Амитриптилин	75-150	19 - 28	+++	++	+++	+++
Кломипрамин	75-150	20 - 40	+	++	+++	++
Дезипрамин	75-150	22	+	+	++	+
Дотиепин	75-150	25 - 34	+++	++	++	+
Доксепин	75-150	17 - 37	+++	++	+++	++
Имипрамин	75-150	18 - 22	++	+++	+++	++
Нортриптилин	75-150	28	+	+	++	+
Тримипрамин	75-150	23	+++	++	++	++
Миансерин	30-90	33	+++	+	+	0
Фенелзин	45-60		++	++	++	++
Транилципромин	30-40		++	++	++	+

НЕЙРОМЕДИАТОРНОЕ «ОБЕСПЕЧЕНИЕ» ПОЛОВЫХ ФУНКЦИЙ (ПО S.M. STAHL, 2000)

дофамин



окись азота,
ацетилхолин



норадреналин

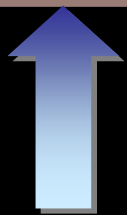


либидо,
влечение,
удовлетворение

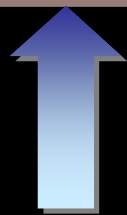
возбуждение,
эрекция,
лубрикация

оргазм,
эякуляция

пролактин



ингибиторы синтеза
окси азота,
холиноблокаторы



серотонин
(рецепторы 2A)

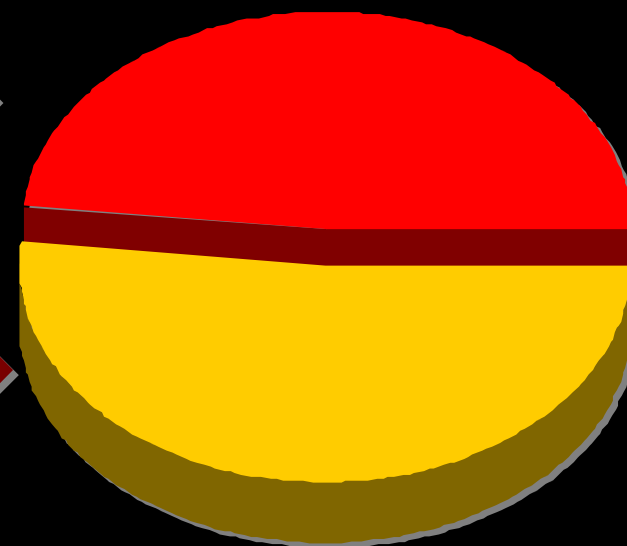


РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ (%) ПОЛОВОЙ ДИСФУНКЦИИ И ЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ У 4557 БОЛЬНЫХ ДЕПРЕССИЕЙ

Выявлена половая
дисфункция функций – 68,9%



При активном
расспросе – 48,3%



По жалобам – 51,7%

Исследование Эликсир, Франция 2003

Фармакокинетические характеристики и относительная интенсивность побочных эффектов новых антидепрессантов в стандартных терапевтических дозировках

Препарат	Дневная п/о доза(мг)	T1/2 препарата и его активных метаболитов (ч)	Инсомния	Сексуальная дисфункция	Беспокойство	Гастроинтестинальные осложнения	Прибавка в весе
СИОЗС							
Циталопрам	20-40	30 - 48	++	+++	+	++	0
Флуоксетин	20-40	60 - 192	++	+++	++	++	0
Флувоксамин	100-200	20	++	+++	++	++	0
Пароксетин	20-40	24	++	+++	+	++	+
Сертралин	50-100	26 - 66	++	+++	++	++	0
Моклобемид	300-600	1,5	++	0	++	++	0
Венлафаксин	75-150	4 - 10	++	+++	++	+++	0

Показания к проведению тимоаналептической терапии

- ∅ Любые депрессивные расстройства
- ∅ Обсессивно-фобические расстройства
- ∅ Панические атаки и другие тревожные симптомы
- ∅ Ряд психосоматических заболеваний (*синдром раздраженного толстого кишечника, пептическая язва, бронхиальная астма, нейродермиты и др. кожные болезни*)
- ∅ Нервная анорексия или булимия
- ∅ Нарколепсия, алкоголизм и др. токсикомании
- ∅ Разнообразные болевые синдромы, мигрень
- ∅ Вегето-диэнцефальные кризы
- ∅ Синдром хронической усталости
- ∅ Гиперкинетические нарушения у детей
- ∅ Энурез
- ∅ Нарушения сна

Противопоказания к назначению антидепрессантов

- ∅ Психомоторное возбуждение**
- ∅ Судорожные припадки**
- ∅ Спутанность сознания**
- ∅ Заболевания печени и почек в стадии декомпенсации**
- ∅ Стойкая артериальная гипотензия**
- ∅ Нарушения кровообращения**
- ∅ Беременность**
- ∅ Индивидуальная непереносимость.**

Антидепрессанты

- ∅ Каждая группа антидепрессантов имеет определенную **терапевтическую нишу** (например, при меланхолических депрессиях более эффективны ТЦА и НаССА, при дистимиях и апатических депрессиях – СИОЗС и ИМАО и т.д.)
- ∅ Для амбулаторного ведения больных по соотношению **эффективность-безопасность** более приемлемы СИОЗС и атипичные АД, по **удобству применения** – препараты однократного приема в сутки
- ∅ Антидепрессанты последнего поколения по соотношению **эффективности-безопасности-удобству** применения должны более широко применяться **в общемедицинской практике**, а не только в психиатрии и неврологии



Фармакологические свойства антидепрессантов и их возможные клинические эффекты

Фармакологические свойства	Клинические эффекты
Блокада нейронального захвата серотонина (пароксетин > сертралин > кломипрамин > флувоксамин > флуоксетин > amitриптилин > имипрамин > тразодон)	Главные: ослабление депрессивной симптоматики (тоски, ангедонии, суточно-витальных проявлений), обсессивно-фобических расстройств, усиление контроля над импульсивно-компульсивными действиями, подавление агрессивного и аутоагрессивного (суицидального) поведения, уменьшение болевого синдрома. Побочные: нарушение половой функции у мужчин, дозозависимое усиление или снижение тревоги, тошнота, рвота, диарея, головная боль, анорексия, неврологический экстрапирамидный синдром в виде экстрапирамидных нарушений (неусидчивость, тремор, дизартрия, гипертонус), миоклонических мышечных подергиваний, гиперрефлексии.
Блокада нейронального захвата норадреналина (дезипрамин > мапротилин > имипрамин > доксефин > amitриптилин > кломирамин)	Главные: ослабление депрессивной симптоматики (тоски, психомоторной заторможенности), тревожно-фобических расстройств (панических атак, агорафобии). Побочные: тремор, тахикардия, нарушение половой функции у мужчин.

Фармакологические свойства антидепрессантов и их возможные клинические эффекты

Фармакологические свойства	Клинические эффекты
Блокада М-холинорецепторов (амитриптилин > кломипрамин > имипрамин > доксепин > пароксетин)	Главные: противотревожное действие, улучшение сна. Побочные: нарушение памяти, спутанность или антихолинергический делирий у пожилых людей, расширение зрачков, паралич аккомодации, двоение в глазах, сухость во рту, тахикардия, запор, задержка мочеиспускания.
Блокада H ₁ -рецепторов гистамина (доксепин > амитриптилин > миансерин > мапротилин > мirtазапин)	Главные: противотревожное действие. Побочные: сонливость, спутанность сознания, повышение аппетита и массы тела, снижение АД, усиление депрессивного действия алкоголя, барбитуратов, нейролептиков, транквилизаторов.
Блокада α-адренорецепторов (тразодон > амитриптилин > доксепин > имипрамин)	Побочные: седативный эффект, сонливость, ортостатическая гипотензия, головокружение, рефлекторная тахикардия.
Блокада D ₂ -рецепторов дофамина (кломипрамин)	Главные: антипсихотическое действие (редукция галлюцинаторно-бредовой симптоматики). Побочные: экстрапирамидные двигательные расстройства, повышенная секреция пролактина, нарушение половой функции у мужчин.
Блокада рецепторов серотонина 5-HT ₂ (тразодон > миансерин > амитриптилин > доксепин)	Главные: ослабление депрессивной симптоматики, противотревожный эффект, антидефицитарное и частично антипсихотическое действие у больных шизофренией, улучшение сна без выраженного гипнотического эффекта. Побочные: увеличение массы тела, снижение АД, нарушение эякуляции.

Фармакологические свойства антидепрессантов и их возможные клинические эффекты

Препарат (МНН)	Коммерческие названия	Влияние на моноами- ны	Сти- мули- рующий	Седа- тивный	Анти- холи- нерги- ческий эффект	Гипо- тензив- ный	Кардио- токси- ческий
<i>НЕИЗБИРАТЕЛЬНЫЕ БЛОКАТОРЫ ЗАХВАТА МОНОАМИНОВ ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ</i>							
<i>Третичные амины</i>							
ИМИПРАМИН	МЕЛИПРА- МИН	С, НА	+++	+	++	++	+++
ДОКСЕПИН	СИНЕКВАН	С, НА		+++	++	+++	++
КЛОМИ- ПРАМИН	АНАФРАНИЛ ГИДИФЕН КЛОФРАНИЛ	С, НА	++	++	+++	++	+++
ОПИПРАМОЛ	ИНСИДОН ПРАМОЛАН	С, НА		+++	++	++	+++
АМИТРИП- ТИЛИН	ТРИПТИЗОЛ ЭЛИВЕЛ	С, НА		+++	+++	+++	+++
АЗАФЕН (ПИПОФЕЗИН)		С, НА	+	+++		++	++

Фармакологические свойства антидепрессантов и их возможные клинические эффекты

Препарат (МНН)	Коммерческие названия	Влияние на моноамины	Стимулирующий	Седативный	Антихолинергический эффект	Гипотензивный	Кардиотоксический
ИЗБИРАТЕЛЬНЫЕ БЛОКАТОРЫ ЗАХВАТА НОРАДРЕНАЛИНА							
МАПРОТИЛИН	ЛЮДИОМИЛ	НА, (С)		++	++	++	++
РЕБОКСЕТИН		НА		+	++	+	
ИЗБИРАТЕЛЬНЫЕ БЛОКАТОРЫ ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА							
ПАРОКСЕТИН	ПАКСИЛ	С		+	+		++
СЕРТРАЛИН	ЗОЛОФТ	С					
ФЛУВОКСАМИН	АВОКСИН ФЕВАРИН	С		+			
ФЛУОКСЕТИН	ПРОДЕП ПРОЗАК ПРОФЛУЗАК ФРАМЕКС	С	+				
ЦИТАЛОПРАМ	ЦИПРАМИЛ	С			+		

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

- ∅ Психостимуляторы (или психотоники, психоаналептики, психомоторные стимуляторы) повышают настроение, способность к восприятию внешних раздражений, психомоторную активность.
- ∅ Они уменьшают чувство усталости, повышают физическую и умственную работоспособность (особенно при утомлении), временно снижают потребность во сне (средства, взбадривающие утомленный организм, получили название "допинг" - от англ. to dope - давать наркотики).

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

- ∅ **Подъем физической и умственной работоспособности достигается за счет быстрого и полного использования резервных возможностей организма.**
- ∅ **Теряется контроль за предельно допустимой работой (психостимуляторы в качестве допинга могут привести к трагическим последствиям).**
- ∅ **Наиболее опасны фенилалкиламины (фенамин). Быстро истощается нервная деятельность, даже после однократного приема необходима компенсация израсходованных энергетических ресурсов организма.**
- ∅ **Сейчас фенамин практически не применяют (из-за развития психической зависимости, приводящей к быстрой психической и физической деградации организма).**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ:

Ø **Типовой механизм действия -**
центральный симпатомиметический
эффект, обусловленный выбросом
эндогенных катехоламинов из
пресинаптических депо, угнетение
обратного захвата медиатора и
увеличением его концентрации в
синаптической щели, прямым
воздействием на постсинаптические
адренорецепторы, торможением
моноаминоксидазы

Механизм действия психостимуляторов

Психостимулятор

Мобилизационный пул I

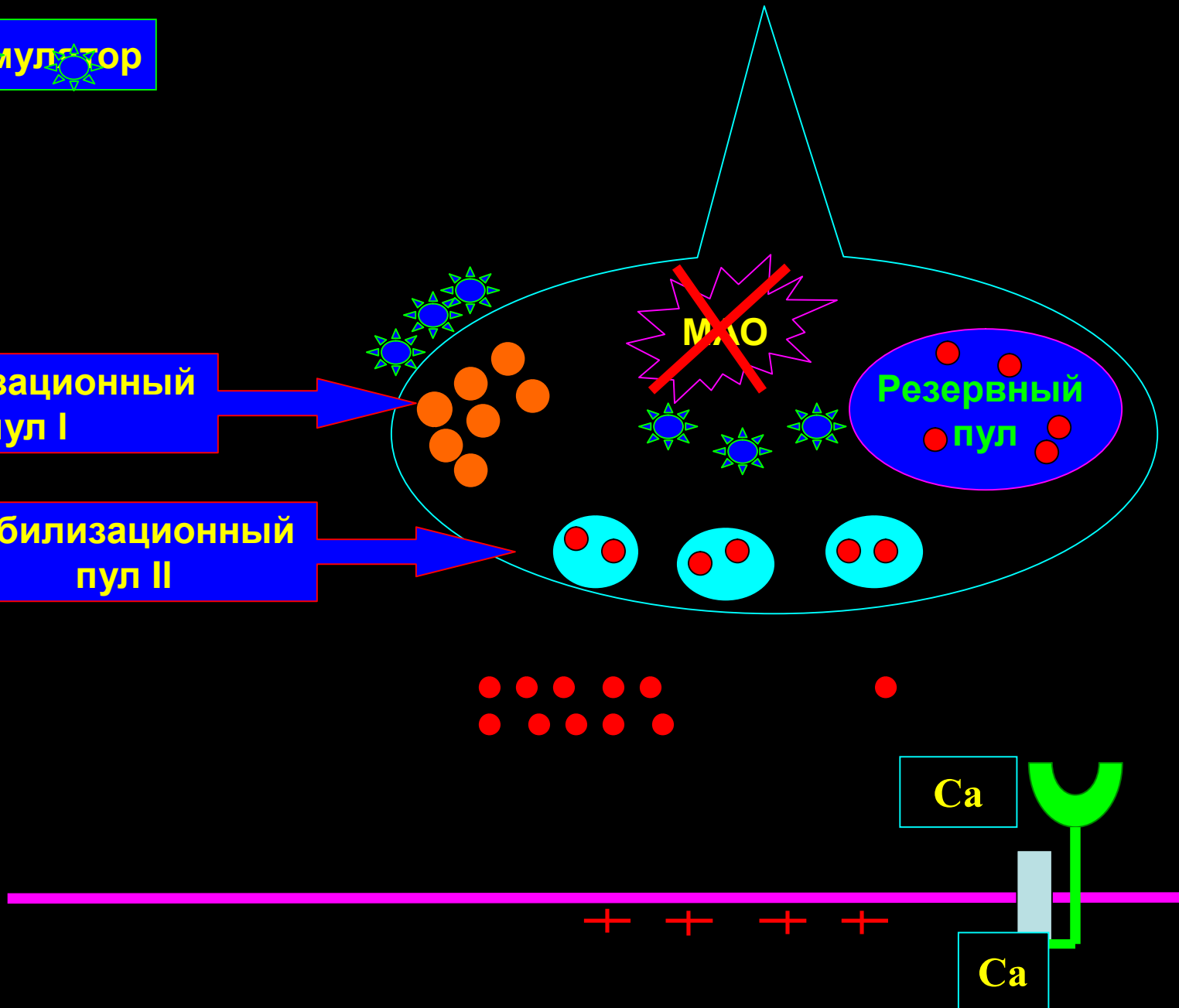
Мобилизационный пул II

~~МАО~~

Резервный пул

Ca

Ca



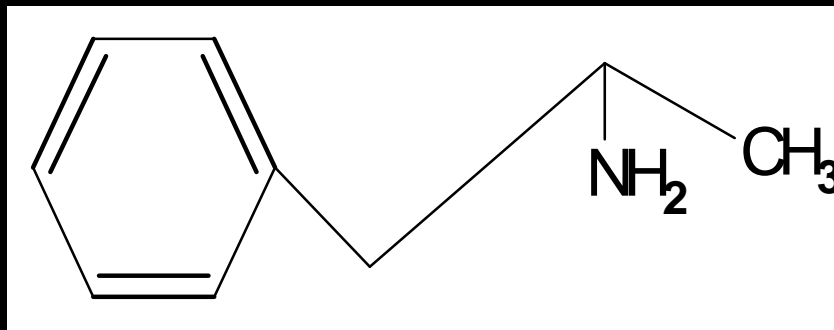
ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

Адреномиметики непрямого или смешанного действия:

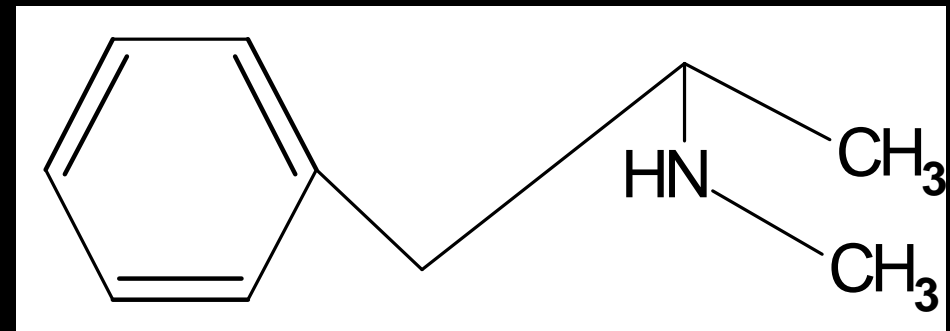
- ∅ 1. Производные фенилалкиламина (катехоламины)
Амфетамин (Фенамин), Первитин, Ладастен
- ∅ 2. Производные фенилалкилпиперидина
Меридил, Пиридрол, Метилфенидат, Пемолин
- ∅ 3. Производные фенилалкилсиднонимина
Мезокарб (Сиднокарб), Фепрозидин (Сиднофен),
Сидноглутон
- ∅ 4. Производные пурина
Caffeine (Кофеин, Кофеин-бензоат натрия)
- ∅ 5. Производные бензимидазола
Бемитил

Фенилалкиламины

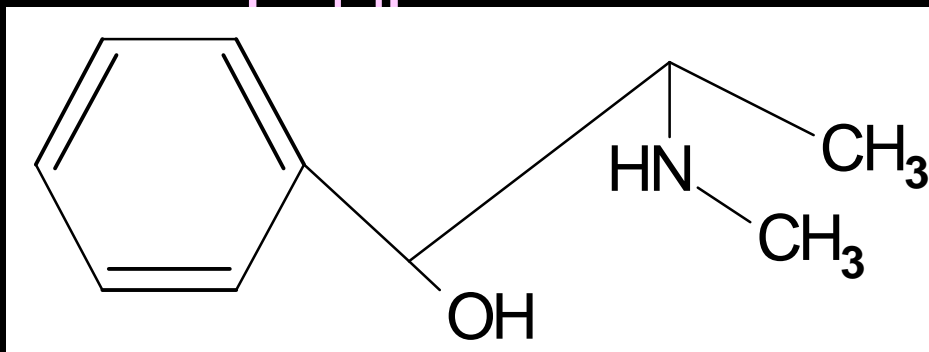
- Амфетамин



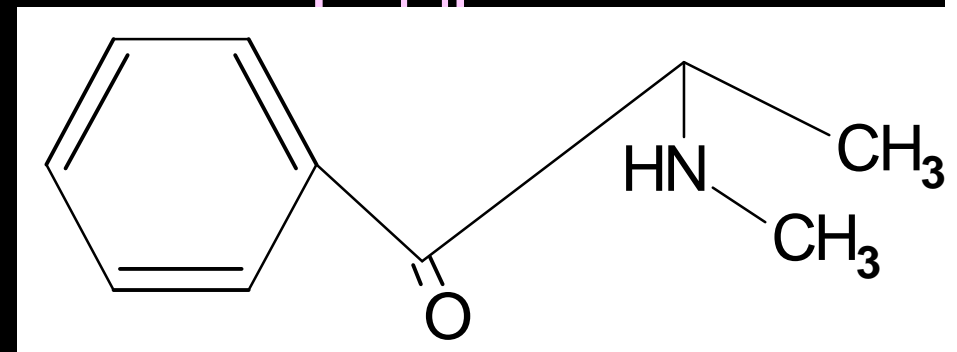
Метамфетамин



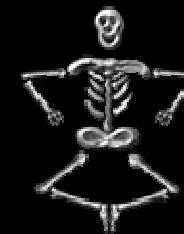
- Эфедрин



Эфедрон



ФЕНАМИН



∅ В России в качестве лекарственного средства не используется в связи с выраженной способностью вызывать привыкание и лекарственную зависимость.

∅ За рубежом отпускается с такими же ограничениями, как наркотические средства.

Механизм действия фенилалкиламинов: амфетамин (фенамин)

- ☐ *Механизмом действия* является активация адренергической передачи нервных импульсов на всех уровнях ЦНС и в исполнительных органах за счет:
- ∅ Вытеснения норадреналина и дофамина в синаптическую щель из легко мобилизуемого пула пресинаптических окончаний;
- ∅ Усиления выброса адреналина из хромоффинных клеток мозгового вещества надпочечников в кровь;
- ∅ Торможения обратного нейронального захвата катехоламинов из синаптической щели;
- ∅ Обратимого конкурентного ингибирования MAO.

Механизм действия фенилалкиламинов: амфетамин (фенамин)

- ∅ Легко проникают через ГЭБ и не инактивируются КОМТ и МАО.
- ∅ Они реализуют симпато-адреналовый механизм *срочной адаптации* организма к чрезвычайным условиям.
- ∅ В условиях длительного напряжения адренергической системы, при тяжелых стрессах, истощающих нагрузках, в состоянии утомления применение этих препаратов может привести к *истощению депо катехоламинов и срыву адаптации.*

Фармакологические эффекты фенилалкиламинов: амфетамин (фенамин)

- Ø Оказывают психостимулирующий, актопротекторный, анорексигенный и гипертензивный эффекты.
- Ø Характерны ускорение обмена веществ, активация липолиза, повышение температуры тела и потребление кислорода, снижение резистентности к гипоксии и гипертермии.
- Ø При физических нагрузках избыточно увеличивается лактат, что свидетельствует о неадекватном расходовании энергетических ресурсов.

Фармакологические эффекты фенилалкиламинов: амфетамин (фенамин)

- ∅ Анорексигенное действие (подавление аппетита) вследствие стойкого возбуждения центра насыщения, на клетках которого оканчиваются терминали норадренергических волокон;
- ∅ Метаболические эффект: повышение в крови уровня сахара, пирувата, жирных кислот;
- ∅ Сердечно-сосудистые эффекты (повышение АД, тахикардия);
- ∅ Наблюдаются сухость во рту, расширение зрачков, учащенный пульс;
- ∅ Углубляется дыхание и увеличивается вентиляция легких;
- ∅ Нарушение суточного ритма сна.

Основные достоинства и недостатки фенилалкиламинов

МНН	Достоинства	Недостатки
Амфетамин, Метамфетамин, Центедрин, Пиридрол	Снижается усталость, исчезает сонливость повышается настроение, появляются легкая эйфория, целеустремленность и желание работать.	Рассеивается внимание, падает терпение.
	Ускоряется ритм и увеличивается объем операторской деятельности.	При общем ускорении психической деятельности возрастает число ошибок.
	Увеличивается длительность сохранения событий в кратковременной памяти.	Перевод в долговременную память улучшается мало
	Лучше выполняется стереотипная работа, не требующая глубокого осмысления.	При увеличении дозы растет эйфория, становится трудно сосредоточиться и выполнять работу творческого характера.

Основные достоинства и недостатки фенилалкиламинов

МНН	Достоинства	Недостатки
Амфетамин, Метамфетамин, Центедрин, Пиридрол	У больных психастенией возможна нормализация психической деятельности.	У людей с нарушенной психикой усиливаются бредовые идеи, возбуждение, мании, галлюцинации, обостряется асоциальное поведение.
	Способны на 10-12 часов отодвинуть потребность во сне.	После выполнения повышенного объема работы необходим длительный и полноценный отдых.
	Ослабляют эффект препаратов, угнетающих нервную систему.	Подавляют процесс засыпания и блокируют фазу быстрого сна, в конце действия препарата при продолжении работы может развиваться феномен отдачи - элементы быстрого сна на фоне бодрствования (сновидения, галлюцинации).
		Лекарственная зависимость

Показания к использованию фенилалкиламинов

- ∅ Для временного быстрого повышения умственной работоспособности (операторской деятельности) в экстренных условиях;
- ∅ Для разового повышения физической выносливости в экстремальных условиях (спасательные работы);
- ∅ Для ослабления побочного психоседативного действия лекарственных препаратов, угнетающих ЦНС;
- ∅ Для лечения энуреза, адинамии, депрессии, абстинентного синдрома при хроническом алкоголизме.
- ∅ В психоневрологической практике амфетамин ограничено применяется при лечении нарколепсии, последствий энцефалита и других заболеваний, сопровождающихся сонливостью, вялостью, апатией, астенией. При депрессиях препарат малоэффективен и уступает антидепрессантам.

Показания к использованию фенилалкиламинов

- ∅ В очень малых дозах фенилалкиламины применяются в США для лечения сексуальных расстройств.
- ∅ Метамфетамин вызывает резкое усиление полового влечения и сексуальной потенции, хотя амфетамин обладает незначительной активностью.

Для амфетамина возможно следующее лекарственное взаимодействие:

- Ø Усиление обезболивающего и снижение седативного действия наркотических анальгетиков;
- Ø Возможно потенцирование эйфоризирующего действия при применении в комбинации с барбитуратами, что повышает вероятность развития лекарственной зависимости;
- Ø Препараты лития могут уменьшить психостимулирующее и анорексигенное действие амфетамина;
- Ø Нейролептические средства также снижают психостимулирующее и анорексигенное действие амфетамина, за счет блокады дофаминорецепторов и могут применяться при отравлении амфетамином;
- Ø Амфетамин снижает антипсихотическое действие производных фенотиазина;
- Ø Амфетамин повышает выносливость организма к действию спирта этилового (хотя сохраняется угнетение двигательной активности);
- Ø Под влиянием амфетамина снижается гипотензивное действие клофелина;
- Ø Амфетамин усиливает стимулирующее действие мидантана на ЦНС.

Побочные эффекты и противопоказания

- ❌ Среди побочных эффектов возможны тахикардия, гипертензия, аритмии, привыкание, лекарственная зависимость, обострение тревоги, напряженности, бреда, галлюцинаций, нарушения сна. При многократном применении возможно истощение нервной системы, срыв регуляции функций ССС, нарушения обмена веществ.
- ❌ Из-за разнообразных побочных эффектов, главное - возможности развития лекарственной зависимости, фенилалкиламины находят ограниченное применение в медицинской практике. В то же время постоянно растет количество больных наркоманией и токсикоманией, употребляющих различные производные фенилалкиламинов.
- ❌ Противопоказаниями к применению фенилалкиламинов являются тяжелые заболевания ССС, сахарный диабет, ожирение, продуктивная психопатологическая симптоматика.

Мезокарб (сиднокарб)

- ∅ *Использование мезокарба (сиднокарба) вызывает психостимулирующий эффект медленнее, чем амфетамин, и он не сопровождается эйфорией, речевой и двигательной расторможенностью, не вызывает такого глубокого истощения энергетического резерва нервных клеток.*
- ∅ *По механизму действия мезокарб также несколько отличается от амфетамина, так как стимулирует, в основном, норадренергические системы мозга, вызывая высвобождение норадреналина из стабильных депо (у него нет дофаминергических и периферических адреномиметических эффектов).*
- ∅ *В отличие от амфетамина, у мезокарба менее выражена стимуляция при однократном приеме, наблюдается ее постепенное усиление от приема к приему.*

Мезокарб (сиднокарб)

- ∅ Эффект развивается постепенно - со 2-3 дня приема, и этот психостимулирующий эффект не сопровождается эйфорией, двигательным возбуждением и привыканием).
- ∅ Принимают внутрь в виде таблеток в первую половину дня до еды.
- ∅ Дозу подбирают индивидуально.
- ∅ Начальная доза 2,5-5 мг. При необходимости доза может быть увеличена до 5-10 мг в сутки (за 1-2 приема).
- ∅ При необходимости длительного лечения поддерживающую дозу 2,5-5 мг можно давать 2-4 месяца.

Основные достоинства и недостатки мезокарба

МНН	Достоинства	Недостатки	Лекарственное взаимодействие
Мезокарб	<p>Ø Психостимулирующее действие проявляется постепенно и не сопровождается эйфорией, двигательным возбуждением.</p> <p>Ø Явления привыкания выражены в меньшей степени, чем у амфетамина.</p>	<p>Ø Возможно повышение АД, обострение бреда, галлюцинаций, раздражительности, головная боль, расстройства сна, анорексия.</p> <p>Ø Противопоказан при тяжелой форме артериальной гипертензии, психомоторном возбуждении, атеросклерозе.</p>	<p>Ø Несовместим с ингибиторами МАО, трициклическими антидепрессантами.</p> <p>Ø Снижает мио-релаксацию и сонливость, вызванные транквилизаторами бензодиазепинового ряда, не снижая их анксиолитического действия.</p>

Мезокарб (сиднокарб)

- ∅ *Переносится мезокарб* обычно хорошо, зависимости и привыкания не вызывает, при его применении возможны повышение артериального давления, понижение аппетита, а также явления гиперстимуляции.
- ∅ *Применяют мезокарб* при разных видах астенических состояний, после переутомления, травм ЦНС, инфекций и интоксикаций. Он эффективен при вялотекущей шизофрении с преобладанием астенических расстройств, абстинентном синдроме при хроническом алкоголизме, задержке развития у детей в результате органических поражений ЦНС с адинамией.
- ∅ Мезокарб является эффективным средством, купирующим астенические явления, связанные с применением нейролептических препаратов и транквилизаторов.

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

- Ø *Сиднофен* близок по строению к мезокарбу, но слабее стимулирует ЦНС и обладает выраженной антидепрессивной активностью (за счет обратимого ингибирующего влияния на активность MAO), поэтому используется для лечения астенодепрессивных состояний.
- Ø *Меридил* подобен мезокарбу, но действует менее активно. Увеличивает активность, ассоциативные способности, оказывает аналептическое действие.

Адамантилбромфениламин (Ладастен)

- ∅ При астенических состояниях различного генеза, в т.ч. при соматических заболеваниях и после перенесенных инфекционных заболеваний, и неврастении: оптимальные разовые дозы препарата — 50–100 мг; суточные — 100–200 мг, распределенные на 2 приема в течение дня.**
- ∅ Препарат не следует применять после 16 ч дня.**
- ∅ Длительность курсового применения препарата составляет 2–4 нед.**

КОФЕИН

КОФЕИН



Ø К средствам, стимулирующим преимущественно кору головного мозга, относятся *КСАНТИНОВЫЕ АЛКАЛОИДЫ* (производные пурина; метилксантины), типичным представителем которых является **КОФЕИН**.

КОФЕИН

- ∅ Ксантиновые алкалоиды обнаружены в нескольких растениях, произрастающих во всем мире.
- ∅ В этих растениях найдены три естественных ксантиновых алкалоида: кофеин, теобромин, теофиллин, представляющие собой пуриновые основания.
- ∅ При нагревании с азотной кислотой они образуют желтый осадок, откуда и произошел термин ксантины (греч. - *xanthos* - желтый).
- ∅ Кофеин содержится в листьях чая (*Thea sinensis* - 2%), в семенах кофе (*Coffea arabica* - 1-2%), в семенах какао (*Theobroma acuminata*) и др.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КОФЕИНА

- ☐ Кофеин является мягким психостимулятором, эффекты которого реализуются за счет торможения активности фосфодиэстеразы и, следовательно, пролонгирования жизни вторичных внутриклеточных медиаторов, в большей степени цАМФ и несколько меньше цГМФ в ЦНС, сердце, гладкомышечных органах, жировой ткани, скелетных мышцах.
- ☐ Вызывают изменения распределения кальция на уровне внутриклеточных процессов.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КОФЕИНА

∅ Конкурентный антагонист (блокатор)
центральных аденозиновых рецепторов

Четыре подтипа:

- ∅ A1-рецепторы (активируют аденилатциклазу),
- ∅ A2A-, и A2B-рецепторы (ингибируют АЦ)
- ∅ A3-рецепторы (на них кофеин не действует).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОФЕИНА

- ∅ В малых дозах кофеин повышает активность коры, в больших - угнетает ее.
- ∅ В небольших дозах он способствует ускорению процесса мышления и делает его более четким, вносит ясность в ход мыслей, снижает сонливость, усталость и придает способность выполнять интеллектуально сложные задачи. Он уменьшает время реакции, повышает моторную активность и закрепляет условные рефлексы. Эти эффекты можно наблюдать после 1-2 чашек кофе. В одной чашке содержится около 1500 мг кофеина.
- ∅ Более высокие дозы вызывают повышенную возбудимость, спутанность мыслей, бессонницу, головную боль, тремор.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОФЕИНА

Ø I. Центральное действие

Ø II. Периферическое действие

Ø Наиболее выраженное действие на ЦНС оказывает кофеин, за ним следует теофиллин и теобромин.

Ø Влияние кофеина на высшую нервную деятельность зависит от дозы и типа нервной системы.

Центральное действие КОФЕИНА:

∅ Терапевтическая средняя доза (100 мг):

- при сильном типе нервной системы оказывает возбуждающее действие,

- а при слабом типе - угнетающее действие.

∅ Малые дозы кофеина ($1/3$ - $1/5$ от ED50):

- при сильном типе нервной системы оказывают седативное действие,

- а при слабом типе - возбуждающее.

∅ Наличие седативного компонента действия малых доз кофеина, используется в "микстуре Павлова" - в сочетании с бромидами, при этом доза кофеина подбирается индивидуально.

Центральное действие КОФЕИНА:

Три вида центральной активности кофеина:

1. Психостимуляция - облегчение восприятия, стимуляция кратковременной памяти, усиление процесса мышления, увеличение времени активного бодрствования, снижение чувства усталости, сонливости, уменьшение времени реакции.
2. Аналептическая активность - в высоких дозах стимулирует центры продолговатого мозга - вагусный, сосудодвигательный и дыхательный.
3. Облегчение рефлекторной передачи возбуждения в спинном мозге.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОФЕИНА

Под действием кофеина реализуются:

- ∅ Стабилизация дофаминергической передачи - психостимулирующий эффект;
- ∅ Стабилизация холинергических синапсов коры - активация корковых функций;
- ∅ Стабилизация холинергических синапсов продолговатого мозга - стимуляция дыхательного центра;
- ∅ Стабилизация норадренергической передачи - усиление физической выносливости.

II. Периферическое действие кофеина:

- ∅ **на миокард** - прямое действие: положительный инотропный и положительный хронотропный эффект, расширение коронарных сосудов;
- ∅ **на сосуды** - прямое действие: расширяет сосуды сердца, почек, кожи, сужает сосуды мозга;
- ∅ **на скелетную мускулатуру** - увеличивает физическую работоспособность (возбуждает двигательные зоны коры головного мозга, облегчает передачу возбуждения, улучшает трофику)
- ∅ **на почки** - усиливает клубочковую фильтрацию; уменьшает реабсорбцию натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев, что ведет к развитию мягкого диуретического эффекта;
- ∅ **на ЖКТ** - увеличивает секрецию пепсина и соляной кислоты париетальными клетками желудка ("кофеиновый завтрак" с кофеином используется, как диагностический тест);
- ∅ **на миометрий** - угнетает сократимость матки;
- ∅ **на обмен веществ** - стимулирует липолиз, гликолиз, гликогенолиз вызывая кратковременное увеличение глюкозы в плазме крови.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ КОФЕИНА

Для кофеина характерны следующие побочные эффекты:

- ∅ **повышение возбудимости,**
- ∅ **нарушения ритма сердца,**
- ∅ **загрудинные боли,**
- ∅ **бессонница,**
- ∅ **тахикардия,**
- ∅ **при длительном применении - миокардит, трофические расстройства в конечностях, гипертензия, кофеинизм.**
- ∅ **Острое отравление кофеином дает ранние симптомы анорексии, тремора и беспокойства. Затем появляются тошнота, тахикардия, гипертония и спутанность сознания. Сильная интоксикация может вызвать делирий, судороги, наджелудочковые и желудочковые тахиаритмии, гипокалиемию и гипергликемию.**
- ∅ **Хронический прием высоких доз кофеина может привести к нервозности, раздражительности, гневливости, постоянному тремору, мышечным подергиваниям, бессоннице и гиперрефлексии.**
- ∅ **К ксантинам развивается привыкание, в большей степени - психическая зависимость, что, однако, неопасно.**

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ КОФЕИНА

- ∅ Для повышения умственной и физической работоспособности;
- ∅ При утомлении, наличии симптомов астении
- ∅ При рассеянности, нарушении внимания, истощаемости.
- ∅ При спазмах сосудов головного мозга, мигрени.
- ∅ Для неотложной помощи при гипотензиях различного происхождения (травмы, инфекции, интоксикации, передозировке ганглиоблокаторов, симпато- и адренолитиков, дефиците объема циркулирующей крови);
- ∅ Кофеин входит в состав многих комбинированных препаратов с ненаркотическими и наркотическими анальгетиками: цитрамон, панадол экстра, солпадеин, а также с алкалоидами спорыньи - препарат кофетамин.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯМИ К ПРИМЕНЕНИЮ КОФЕИНА

- ∅ состояния возбуждения,
- ∅ бессонница,
- ∅ гипертензия,
- ∅ атеросклероз,
- ∅ глаукома.

КОФЕИН

Обычная доза для взрослых и подростков:

- ∅ при утомляемости, сонливости - внутрь 200-250 мг, повторный прием - через 3-4 часа. Максимальная суточная доза - 1 г.
- ∅ (1 чашка растворимого кофе - 30-120 мг; завариваемого кофе - 40-180 мг; чай - 25-110 мг).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КОФЕИНА

- ❌ Препарат ослабляет действие средств, угнетающих ЦНС, поэтому возможно сочетать кофеин с гистаминоблокаторами, противосудорожными средствами, транквилизаторами для предупреждения угнетения ЦНС.
- ❌ Кофеин уменьшает угнетение ЦНС, вызванное спиртом этиловым, но не устраняет нарушение психомоторных реакций (координация движений).
- ❌ Препараты кофеина и кодеина применяют в сочетании при головных болях. Кофеин способен усиливать анальгезирующий эффект ацетилсалициловой кислоты и ибупрофена, усиливает эффект эрготамина при лечении мигреней.
- ❌ В комбинации с мидантаном возможно усиление возбуждающего действия на ЦНС.
- ❌ При одновременном приеме с циметидином вероятно усиление побочных эффектов кофеина за счет снижения его инактивации в печени.
- ❌ Пероральные контрацептивы также замедляют инактивацию кофеина в печени, возможно появление симптомов передозировки.
- ❌ При совместном приеме с теофиллином почти в 2 раза уменьшается общий клиренс теофиллина. При необходимости совместного применения препаратов следует уменьшить дозу теофиллина.



ОБЩЕТОНИЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА (АДАПТОГЕНЫ)



Общетонизирующие средства и адаптогены

- Ø Общетонизирующим действием на ЦНС обладает ряд средств, преимущественно растительного происхождения.
- Ø Кроме неспецифического общетонизирующего действия на ЦНС, эти лекарственные средства улучшают эндокринную регуляцию и обменные процессы, а также повышают адаптацию организма к неблагоприятным факторам.
- Ø Комплексы биологически активных веществ левзеи, китайского лимонника, заманихи, аралии обладают общетонизирующим действием.
- Ø Препараты женьшеня, элеутерококка, родиолы розовой и др. растений сочетают общетонизирующий эффект с адаптационными свойствами.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АДАПТОГЕНОВ

- ∅ Фармакологическое действие этих средств обусловлено содержанием в них сапониновых гликозидов - гинсеноидов, эфирных масел, стеролов, пептидов и минералов.
- ∅ Происходит активация адаптивного синтеза РНК и белков, в результате чего повышается активность многих ферментов энергетического обмена, улучшаются восстановительные процессы, ослабляются негативные биохимические и функциональные сдвиги при стрессовых реакциях.

Общетонирующие средства и адаптогены

**Общетонирующий эффект
(развивается постепенно и выражается в
повышении тонуса и жизнедеятельности
организма).**

- ∅ В основе общетонирующего действия
лежит активация метаболизма, эндокринной
и вегетативной регуляции.**
- ∅ Сопровождается усилением аппетита,
повышением тонуса полых органов,
секреции желез ЖКТ.**
- ∅ Отмечается восстановление сниженного
сосудистого тонуса, незначительное
повышение АД и работы сердца.**

Общетонизирующие средства и адаптогены

Не ярко выраженный
психостимулирующий эффект.

- ∅ Психостимуляция проявляется в улучшении работоспособности (физической и психической), уменьшении признаков астении и утомления.
- ∅ Этот эффект не сопровождается признаками возбуждения, в т.ч. эйфории.
- ∅ Следует отметить, что проявление и общетонизирующего и психостимулирующего эффектов находится в диапазоне физиологической нормы.

Общетонирующие средства и адаптогены

Адаптогенное действие

∅ Повышение переносимости организмом воздействий вредных факторов: изменение температуры среды, интоксикации ядами, поля СВЧ, ультрафиолетового и ионизирующего облучений.

Общетонирующие средства и адаптогены

Стимуляция иммунитета

- ∅ Стимуляция иммунитета (специфического и неспецифического) и повышение резистентности организма к инфекции.
- ∅ На этом основывается применение адаптогенов во время эпидемий, приводящее к уменьшению числа заболевших и выраженности клинической картины заболевания

АДАПТОГЕНЫ

Ø *Растительного происхождения:*

- препараты женьшеня, элеутерококка, аралии, золотого корня, маральего корня и др.

Ø *Животного происхождения:*

- пантокрин и др.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АДАПТОГЕНОВ

- ∅ Данные препараты показаны при психическом и физическом перенапряжении;
- ∅ Астенические состояния после травм, в период реконвалесценции после длительных и тяжелых заболеваний, в частности, инфекционной природы;
- ∅ Умеренная гипотония;
- ∅ Поддержание работоспособности и повышение общего тонуса;
- ∅ Для повышения иммунитета в период эпидемий;
- ∅ Препараты назначаются также онкологическим больным в реабилитационном периоде, после курсов химиотерапии и лучевых нагрузок;
- ∅ Как правило, препараты назначают длительно, в течение 1-2 месяцев. Прием адаптогенов целесообразен утром, после завтрака.
- ∅ Назначение этих средств во второй половине дня не показано, т. к. возможно нарушение сна в виде затруднения засыпания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ АДАПТОГЕНОВ

- ∅ Повышенная возбудимость
- ∅ Эпилепсия
- ∅ Гипертоническая болезнь

Аналептики

Аналептики (от греч. *analeptikos* - восстанавливающий, укрепляющий) - группа лекарственных средств, которые способствуют возвращению сознания у пациента, находящегося в состоянии обморока или комы.

- ❌ Среди аналептических препаратов выделяют группу лекарственных средств, возбуждающих в первую очередь центры продолговатого мозга: сосудодвигательный и дыхательный.
- ❌ В больших дозах они могут стимулировать моторные зоны головного мозга и вызывать судороги.
- ❌ В лечебных дозах их применяют обычно при ослаблении сосудистого тонуса, коллапсе, угнетении дыхания, нарушении кровообращения при инфекционных заболеваниях, в послеоперационном периоде, отравлениях снотворными и наркотическими средствами.
- ❌ Ранее из этой группы выделяли специальную подгруппу дыхательных аналептиков (цитизин), оказывающих рефлекторное стимулирующее влияние на дыхательный центр. В настоящее время эти препараты имеют ограниченное применение.

В настоящее время группу аналептиков по локализации действия можно условно разделить на три подгруппы:

∅ Препараты непосредственно, прямо активирующие (оживляющие) дыхательный центр:

- бемеGRID;

- ЭТИМИЗОЛ.

∅ Средства, рефлексорно стимулирующие центр дыхания:

- ЦИТИЗИН;

- лобелин.

∅ Средства смешанного типа действия, обладающие и прямым, и рефлексорным действием:

- никетамид;

- камфора;

- углекислота.

По видам активности :

1. По прямой стимуляции дыхательного центра: **самые сильные** - бемеград, этимизол и углекислота, далее никетамид, и далее - препараты камфоры.
2. По рефлекторной стимуляции дыхания: **самый сильный** - цитизин, никетамид, далее - бемеград, камфора и углекислота.
3. По стимуляции сосудодвигательного центра: **самый сильный** - никетамид, далее все остальные.
4. Пробуждающий эффект и судорожное действие **максимально выражены** у бемеграда, и совершенно отсутствуют у этимизола, цитизина.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНАЛЕПТИКОВ

Стимуляторы ЦНС общего действия.

- ∅ Сфера применения: очень ограничена.
- ∅ Это связано с увеличением потребности головного мозга в кислороде при их применении и, кроме того, в больших дозах аналептики вызывают судороги, то есть являются судорожными ядами.
- ∅ Следует избегать назначения аналептиков больным эпилепсией, т.к. у них повышен риск развития судорог, при ИБС или гипертензии.
- ∅ Аналептики не рекомендуется применять, если гипоксемия не сопровождается гиперкапнией, при неврологических заболеваниях и патологии мышечной системы, при передозировке лекарственных препаратов.
- ∅ Аналептики не применяются с веществами, угнетающими ЦНС, с адреноблокаторами и антиаритмическими препаратами.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНАЛЕПТИКОВ

4 вида действия аналептиков:

- ∅ 1 - стимуляция дыхательного центра - усиление глубины и частоты дыхания за счет повышения чувствительности дыхательного центра к CO₂.
- ∅ 2 - стимуляция сосудодвигательного центра.
- ∅ 3 - стимуляция коры головного мозга - “пробуждающее” действие аналептиков (этот эффект наблюдается при введении аналептиков в значительных дозах, в которых они могут вызывать судороги, в связи с этим пробуждающее действие аналептиков при отравлении наркотическими средствами практического значения не имеет).
- ∅ 4 - судорожное действие, также не имеющее практического значения.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНАЛЕПТИКОВ

Фармакологические эффекты

- ∅ 1 - Повышение АД (при коллапсе, шоке, гипотонии - никетамид, камфора, кофеин)
- ∅ 2 - Возбуждение дыхания (при асфиксии, вызванной отравлением снотворными и наркотическими средствами - бемеград, камфора, углекислота, этимизол, цитизин)
- ∅ 3 - Усиление сократимости миокарда при острой и хронической сердечной недостаточности - никетамид, камфора, кофеин
- ∅ 4 - Повышение тонуса скелетных и гладких мышц при парезах, параличах, импотенции - **стрихнин**
- ∅ 5 - Повышение остроты зрения, обоняния, слуха и осязания при их функциональном расстройстве - **стрихнин.**

Бемегрид (Bemegridum; в амп. по 10 мл 0,5% раствора)



- Ø Оказывает прямое стимулирующее влияние на дыхательный центр;
- Ø Является специфическим антагонистом барбитуратов и оказывает "оживляющий" эффект при интоксикации, вызванной препаратами этой группы.
- Ø Препарат снижает токсичность барбитуратов, снимает угнетение дыхания и кровообращения.
- Ø Препарат также стимулирует ЦНС, поэтому эффективен не только при отравлении барбитуратами.
- Ø По аналептической активности превышает никетамид и камфору.
- Ø Вводят препарат внутривенно, медленно до восстановления дыхания, АД, пульса.
- Ø *Показан при* отравлениях барбитуратами, для прекращения наркоза барбитуратами и тиобарбитуратами, восстановления дыхания на выходе из наркоза (эфир, галотан и др.) - пробуждения при наркозе, для выведения больного из тяжелого гипоксического состояния.
- Ø *Побочные эффекты:* возможна тошнота, рвота, мышечные подергивания, судороги.

Этимизол (Aethimizolum; в табл. по 0,1; в амп. по 3 и 5 мл 1% раствора).

- ∅ Препарат активирует ретикулярную формацию ствола мозга, повышает активность нейронов дыхательного центра, усиливает адренкортикотропную функцию гипофиза. Последнее приводит к выбросу дополнительных порций глюкокортикоидов.
- ∅ Стимулирует дыхательный центр,
- ∅ Вместе с тем, от бемегида препарат отличается легким угнетающим влиянием на кору головного мозга (седативный эффект), устраняет состояние тревоги и улучшает краткосрочную память, способствует умственной работе.

Показания к применению.

- ∅ Этимизол используют как аналептик, стимулятор дыхания при отравлении морфином, ненаркотическими анальгетиками, в восстановительном периоде после наркоза, при ателектазе легкого.
- ∅ В психиатрии используют его седативное действие при состояниях тревоги.

Побочные эффекты: тошнота, диспепсия, беспокойство, головокружение, нарушения сна.

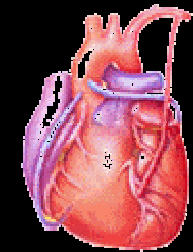
Цитизин

- ∅ Рефлекторно действующими стимуляторами являются Н-холиномиметики - цитизин и лобелин.
- ∅ Они возбуждают Н-холинорецепторы синокаротидной зоны, откуда афферентные импульсы поступают в продолговатый мозг, повышая тем самым активность нейронов дыхательного центра. Эти средства действуют кратковременно, в течение нескольких минут.
- ∅ Клинически происходит учащение и углубление дыхания, повышение АД.
- ∅ Препараты вводят только внутривенно.
- ∅ *Показания к применению.* Используют по единственному показанию - при отравлении угарным газом.
- ∅ *Побочные эффекты:* Сначала кратковременно снижает АД, затем повышает его. В высоких дозах возбуждает рвотный центр, вызывает угнетение дыхания, судороги, остановку сердца.

Препараты смешанного типа действия: никетамид и углекислота

- ∅ У препаратов смешанного типа действия центральный эффект (непосредственное возбуждение дыхательного центра) дополняется стимулирующим влиянием на хеморецепторы каротидного клубочка (рефлекторный компонент).
- ∅ В медицинской практике используется карбоген: смесь газов - углекислого (5-7%) и кислорода (93-95%). Назначают в виде ингаляций, которые увеличивают объем дыхания в 5-8 раз.
- ∅ *Карбоген используют* при передозировке общих анестетиков, отравлениях угарным газом, при асфиксии новорожденных.

Никетамид - неогаленов препарат (выписывается как официальный, но представляющий собой 25% раствор диэтиламида никотиновой кислоты).



- Ø **Один из самых безопасных analeптиков.**
- Ø **По структуре он близок к никотинамиду и обладает слабым антипеллагрическим действием.**
- Ø **Кордиамин стимулирует ЦНС при непосредственном воздействии на дыхательный центр и рефлекторно через хеморецепторы каротидного синуса.**
- Ø **В небольших дозах препарат не оказывает воздействия на ССС.**
- Ø **Токсические дозы могут повышать артериальное давление, вызывать тахикардию, рвоту, кашель, аритмии, мышечную ригидность, а также тонические и клонические судороги.**

Показания к применению.

- Ø **Назначают при сердечной недостаточности, при шоке, асфиксии, интоксикациях.**

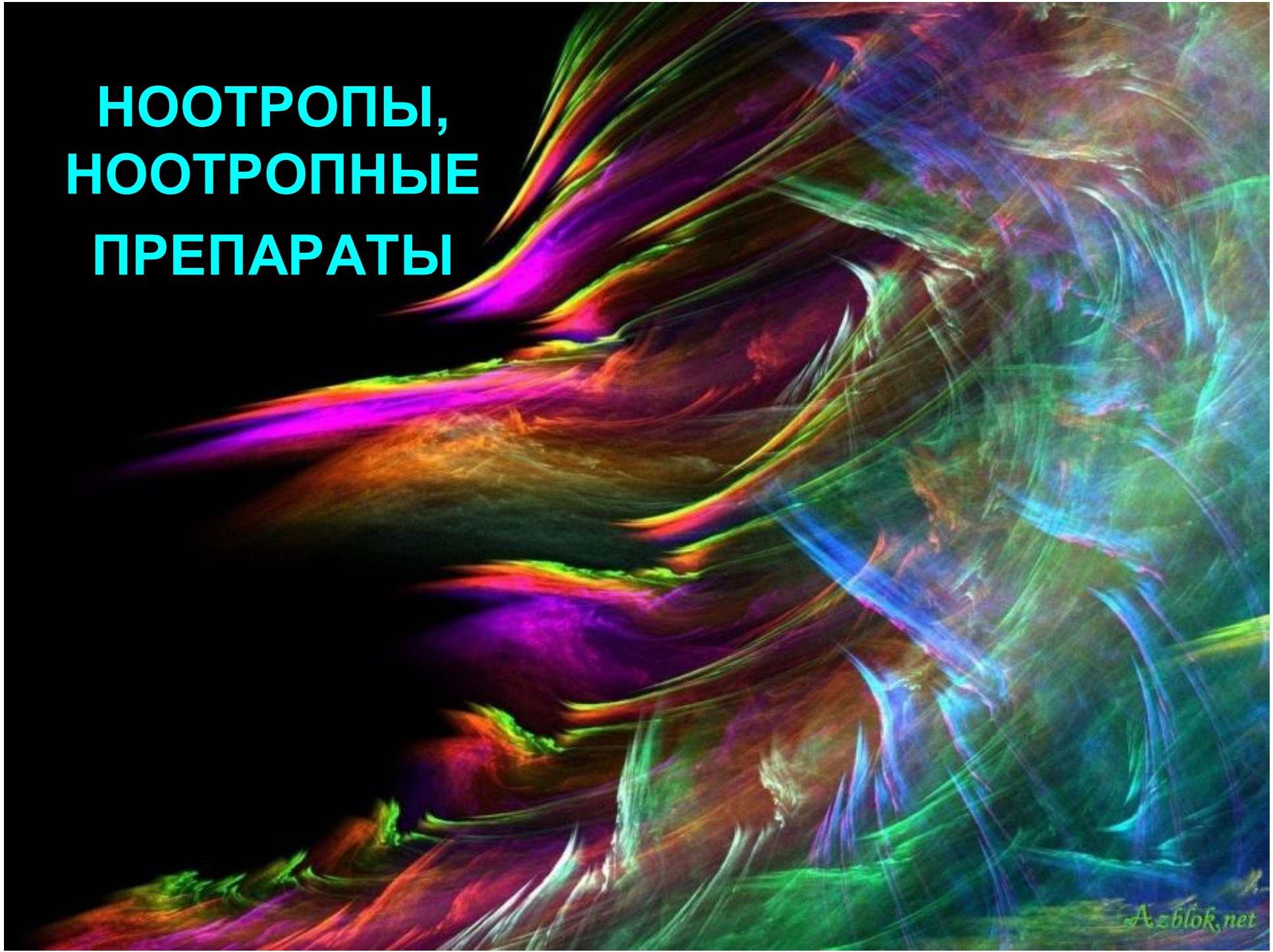
Стрихнин - алкалоид чилибухи (рвотного корня)

- ∅ В терапевтических дозах - возбуждает корковые центры органов чувств (зрения, слуха, вкуса, обоняния, осязания) - увеличивает поля зрения при их функциональном сужении, обостряет слух.
- ∅ При увеличении дозы - аналептик - возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры, но, поскольку у него очень узкая широта терапевтического действия - в этих же дозах появляются судороги.
- ∅ Главный эффект стрихнина - облегчение проведения возбуждения на уровне спинного мозга.
- ∅ Механизм действия: блокатор постсинаптических глициновых рецепторов. Глицин – это аминокислотный нейромедиатор, играющий роль тормозного фактора в передаче возбуждения в постсинаптических нервных окончаниях в спинном мозге.

Камфора

- Ø Оказывает на организм три вида действия: резорбтивное, местное, рефлекторное
- Ø **1. Резорбтивное действие** - проявляется аналептическим (стимулирует дых. и сосудодвигательный центр), пробуждающим и судорожным эффектами. Оказывает непосредственное действие на сердечную мышцу, усиливая обменные процессы
- Ø **2. Рефлекторное действие** - на дыхательный и сосудодвигательные центры - рефлекс с ПЖК и с синокаротидной зоны приводит к возбуждению дыхательного центра.
- Ø **3. Местное действие** - раздражение кожи и слизистых (отвлекающее, трофическое действие) - при пролежнях, миалгии, артритах.
- Ø Кроме того, камфора оказывает антимикробное, отхаркивающее и дезодорирующее действие.

НООТРОПЫ, НООТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ



НООТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- Ø Термин "ноотропы" (от греческих слов "ноос" - мышление и "тропос" - стремление) был принят в 1972 г., спустя два года после появления на мировом рынке препарата пирацетам (Ноотропил), разработанного бельгийской фирмой УСВ.
- Ø Препарат остается постоянным представителем этой группы лекарственных средств и сейчас.
- Ø *Ноотропы* - это вещества, оказывающие специфическое влияние на высшие интегративные функции мозга, улучшающие память, облегчающие процесс обучения, стимулирующие интеллектуальную деятельность, повышающие устойчивость мозга к повреждающим факторам, улучшающие кортикально-субкортикальные связи.

НООТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

∅ ВЫЗЫВАЮТ:

- 1 - Улучшение обучения и памяти - при патологии сосудистого, травматического, инфекционного, токсического генеза и в процессе старения.
- 2 - Усиление функций мозга на фоне утраты - восстановление и стабилизация психических функций (амнезия, потеря речи после инсульта)
- 3 - Облегчение межполушарной и внутриполушарной связи. По К. Жиурджеа - это основное действие пирацетама - эталона ноотропов.
- 4 - Повышение тонуса коры головного мозга,
- 5 - Повышение устойчивости мозга к повреждающим факторам (гипоксия, алкоголь, интоксикация)
- 6 - Фармакологическая нейтральность - не оказывают ни седативного, ни возбуждающего действия (препараты первой группы).

НООТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- ∅ Следует отметить, что на высшую нервную систему здоровых животных и психику здорового человека эти препараты не влияют.
- ∅ Они в норме не изменяют многие поведенческие реакции, условные рефлексы, биоэлектрическую активность головного мозга, двигательную активность.

НООТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- Ø **Ноотропные препараты** являются весьма динамично развивающейся группой лекарственных средств и **в России, и за рубежом.**
- Ø **Разработкой новых ноотропных препаратов** занимается около 60 ведущих фармацевтических компаний в различных странах.
- Ø **По оценке ежегодника Pharmaprojects, к концу 2000г. на различных стадиях исследований, клинического изучения и внедрения на рынок находилось 132 ноотропных препарата, из них 79 на этапе доклинического исследования, 34 - на различных стадиях клинического изучения и 19 - на стадии регистрации и внедрения на рынок.**

КЛАССИФИКАЦИЯ НООТРОПОВ

I. НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СТИМУЛЯТОРЫ

- ∅ 1. Производные пирацетама - Пирацетам (Стамин, Фезам, Церебрил)
- ∅ 2. Производные диметиламиноэтанола: деанола ацеглюмат, меклофеноксат, центрофеноксин;
- ∅ 3. Производные витаминов и нейроаминокислот - гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), производные гамма-аминомасляной кислоты (фенибут, никотиноил- гамма-аминомасляная кислота (пикамилон), гопантенная кислота (пантогам), глицин, глутаминовая кислота;
- ∅ 4. Производные пиридоксина: пиритинол (пиридитол, энебол, энцефабол);
- ∅ 5. Холиномиметик центрального действия: холина альфосцерат;
- ∅ 6. Препараты экстракта Гинкго Билоба (билобил, мемоплант, танакан и др.);
- ∅ 7. Препараты разных групп - Церебролизин (Низкомолекулярные < 10.000 пептиды головного мозга свиньи)

КЛАССИФИКАЦИЯ НООТРОПОВ

II. УСИЛИВАЮЩИЕ МОЗГОВОЙ КРОВОТОК

- ∅ 1. Алкалоиды спорыньи (альфа-адреноблокаторы)
- Дигидроэрготоксин (Редергин),
Дигидроэрготаминамин, Ницерголин (Сермион)
- ∅ 2. Препараты барвинка малого - Винпоцетин
(Кавинтон), Винкамин (Оксибрал)
- ∅ 3. Производные ксантина (метилксантины) -
Теофиллин (Эуфиллин), Пентоксифиллин (Трентал)
- ∅ 4. Антагонисты кальция - Циннаризин (Стугерон),
Флунаризин, Нимодипин
- ∅ 5. Антиагреганты - Дипиридамола (Курантил),
Тиклопидин (Тиклид)
- ∅ 6. Препараты и БАД разных групп – Гинкго билоба
(Танакан), Болюсы Хуато.

КЛАССИФИКАЦИЯ НООТРОПОВ

- III. Промежуточные продукты метаболизма клетки: **оротовая и янтарная кислоты;***
- IV. Комбинированные препараты: **инстенон.***

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НООТРОПОВ

- ∅ **Механизм действия** - стимуляция обменных процессов и передачи возбуждения в ЦНС за счет активации ГАМК-эргических процессов, улучшение кровоснабжения тканевого дыхания в мозге, повышение устойчивости к гипоксии.
- ∅ **Основной эффект** - устранение нарушений памяти.
- ∅ **Область применения** - черепно-мозговые травмы, инсульт, хроническая ЦВБ, атеросклероз, умственная отсталость у детей, психозы
- ∅ **Отличия от других психотропных препаратов** - не оказывают выраженного психостимулирующего или седативного действия, не вызывают специфических изменений электроэнцефалограммы.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НООТРОПОВ

- ∅ Препараты не оказывают прямого влияния на синаптическую передачу с помощью известных медиаторов.
- ∅ Основное действие состоит в улучшении энергетического и пластического обмена в нервной ткани : активизируется утилизация глюкозы мозгом синтез АТФ, РНК, белков, фосфолипидов мембран
- ∅ Стимулируют передачу информации между полушариями;
- ∅ Антигипоксическое действие (повышают устойчивость мозга к недостатку кислорода);
- ∅ Антиоксидантное действие (блокируют повреждающее действие активных радикалов кислорода).

ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ НООТРОПОВ:

Ноотропный эффект

- Ø Улучшение процессов памяти и обучения, умственной деятельности. У здоровых людей выражен слабо. Проявляется при астениях, хроническом утомлении, у детей с дефектами развития, у людей старших возрастных групп

Церебропротективный эффект

- Ø Повышение устойчивости мозга к неблагоприятным воздействиям - гипоксия, перегревание, охлаждение, стресс.

Восстановительный эффект

- Ø Активация восстановительных процессов в поврежденном мозгу после черепно-мозговой травмы, инсульта, нейроинфекций.

НООТРОПЫ

∅ По степени выраженности влияния на ЦНС ноотропы можно расположить в следующий ряд:

Фенибут - аминалон - пантогам - пикамилон - пирацетам - пиритинол – меклофеноксат;

∅ У фенибута наиболее выражено депримирующее действие, меклофеноксат имеет наиболее отчетливые свойства психостимулятора.

ПИРАЦЕТАМ

- ∅ Пирацетам (ноотропил) имеет по химической структуре сходство с ГАМК и иногда рассматривается как производное этой аминокислоты, однако, в организме он в ГАМК не превращается и содержание ГАМК в мозге после применения пирацетама не повышается.
- ∅ Но в относительно больших дозах и при повторном введении пирацетам способен усиливать ГАМК-ергические тормозные процессы.
- ∅ В реализации эффектов пирацетама выделяют два основных направления действия "нейропротективное" и "сосудистое".

ПИРАЦЕТАМ – нейропротективное действие

Увеличивает энергетический статус клеток ЦНС, из-за:

- ∅ Пирацетам способствует окислительному расщеплению глюкозы по пентозофосфатному шунту, увеличивая обмен АТФ, а также уровень цАМФ. Функционирование данного шунта связано с образованием веществ, нейтрализующих свободные радикалы и препятствующих перекисному окислению липидов мембран.**
 - увеличения входа глюкозы в клетки
 - увеличения скорости гликолиза
 - уменьшения конкуренции продуктов гликолиза и липолиза за общий конечный путь окисления
- ∅ Препарат стимулирует активность аденилаткиназы, обеспечивая протекание анаэробного метаболизма без образования лактата.**
 - усиления глюконеогенеза из лактата
 - частичного торможения липолиза и накопления свободных жирных кислот
 - прямого стабилизирующего действия на мембраны клеток и митохондрий

ПИРАЦЕТАМ – нейропротективное действие

II - активирует пластические процессы в ЦНС за счет (причины):

- ∅ 1. увеличения активности аденилатциклазы
==> увеличения синтеза белка**
- ∅ 2. ускорения синтеза ядерной РНК**
- ∅ 3. увеличения активности РНК-полимеразы**

ПИРАЦЕТАМ – сосудистое действие

- ∅ "Сосудистое" действие препарата обусловлено снижением агрегации тромбоцитов, снижением адгезии эритроцитов к поверхности эндотелия, уменьшением вязкости плазмы и цельной крови.
- ∅ Уменьшение спазма сосудов без вазодилататорного эффекта и гипотензии позволяет парацетаму оказывать положительное влияние на мозговое кровообращение, не сопровождающееся изменением общей гемодинамики.

ПИРАЦЕТАМ

- ∅ Пирацетам взаимодействует с системой нейротрансмиттеров, оказывая модулирующее действие на холинергическую и аминацидергическую (аспартат, глутамат) нейротрансмиссию, что особенно важно, поскольку нарушения синаптической передачи с участием ацетилхолина и глутамата обуславливают "возрастные" нарушения памяти и других когнитивных функций.
- ∅ Препарат также стимулирует межполушарный обмен информацией, что лежит в основе восстановления утраченных после инсульта речевых функций.
- ∅ Описано влияние в качестве противосудорожного средства.

Основными показаниями к применению парацетама являются:

1. *Нарушения мозгового кровообращения:*

- ∅ интенсивная терапия ишемического инсульта
- ∅ реабилитация после инсульта
- ∅ декомпенсация хронической недостаточности мозгового кровообращения
- ∅ острая фаза травматических поражений мозга
- ∅ коматозные состояния

2. *Нарушение памяти и других высших психических функций:*

- ∅ деменция
- ∅ задержка психического развития, затруднение обучения

3. *Речевые нарушения:*

- ∅ афазия
- ∅ дизлексия (особые трудности обучения письменной речи) у детей

4. *Головокружение.*

5. *Энцефалопатии:*

- ∅ алкоголизм;
- ∅ лекарственная интоксикация;
- ∅ последствия нейроинфекции;
- ∅ постгипоксические состояния.

6. *В комплексной терапии при:*

- ∅ психозах, астенодепрессивных состояниях, апатических состояниях при шизофрении, депрессивных состояниях, резистентных к антидепрессантам;
- ∅ коррекции побочных явлений и осложнений терапии психотропными средствами.

Пирацетам

- ∅ Уже более 20 лет пирацетам остается эффективным лекарственным средством, которое находит все более широкое применение.
- ∅ Появляются и новые лекарственные формы, адаптированные к состоянию больного. Однако, на российском рынке лекарств отсутствуют препараты второго поколения производных пирацетама: оксирацетам (Италия), анирацетам (Швейцария, Япония), прамирацетам (США).
- ∅ Эти препараты лучше переносятся больными и имеют более широкий спектр действия по сравнению с пирацетамом. В частности, они обладают выраженными антигипоксическими свойствами и могут применяться как для лечения различных заболеваний мозга, так и в травматологической практике.

Пирацетам

Побочные эффекты

- ∅ **Повышенная возбудимость, нервозность, раздражительность, бессонница. Слабость, сонливость. Головокружение, тремор. Тошнота, рвота, диарея, боли в животе. Стенокардия.**
- ∅ **Препарат противопоказан при конечной стадии почечной недостаточности, беременности, кормлении грудью, в возрасте до 1 года, гиперчувствительности к препарату.**

Пирацетам

Лекарственное взаимодействие

- ∅ В пожилом и старческом возрасте усиливает действие антиангинальных препаратов, снижает потребность в нитроглицерине, повышает эффективность антидепрессантов.
- ∅ Совместный прием 1,6 г пирацетама с алкоголем не влияет на концентрацию пирацетама и алкоголя в сыворотке крови.
- ∅ При назначении совместно с тироксином и трийодтиронином были отмечены беспокойство, раздражительность и расстройства сна.

ПИРАЦЕТАМ

- ∅ **Противопоказания:** Психомоторное возбуждение, первый триместр беременности.
- ∅ **Меры предосторожности:** при почечной и печеночной недостаточности и заболеваниях ССС.
- ∅ **Выпускается в капсулах, содержащих 400 мг пирацетама, в упаковке 60 капсул.**
- ∅ **Способ применения и дозы:** Внутрь 600-2400 мг в сутки (детям - 30-50 мг/кг) в два приема утром и в полдень.

Пирацетам

Ø Особенностью пирацетама, является то, что его фармакологическое действие проявляется только в условиях длительного повторного введения препарата в достаточно **высоких дозах.**

АМИНАЛОН

∅ АМИНАЛОН МНН – ГАМК. ГАМК - это основной тормозной медиатор в ЦНС и метаболическое средство.

- Активирует энергетические процессы в мозге, повышает дыхательную активность тканей,
- Улучшает утилизацию мозгом глюкозы,
- Улучшает кровоснабжение.

∅ ГАМК плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

∅ Однако, при применении аминалона для лечебных целей при наличии церебральной патологии установлено, что он улучшает динамику нервных процессов в головном мозге, мышление, память, оказывает мягкое психостимулирующее действие.

∅ Ноотропный эффект аминалона менее выражен, чем у пирацетама.

∅ По клинической эффективности препарат уступает пирацетаму, но в отличие от него не дает отчетливых стимулирующих эффектов.

АМИНАЛОН

Показания к назначению аминалона:

- ∅ Сосудистые заболевания головного мозга (атеросклероз, гипертоническая болезнь)
- ∅ хроническая ЦВБ с нарушением памяти, внимания, речи, головокружениями и головной болью
- ∅ динамические нарушения мозгового кровообращения
- ∅ состояния после инсульта и травм мозга.
- ∅ В педиатрии - при отсталости умственного развития с пониженной психической активностью
- ∅ При алкогольной энцефалопатии, алкогольных полиневритах, слабоумии.

Побочные эффекты:

- ∅ В отдельных случаях - диспепсия, нарушения сна, ощущение жара, колебания АД (в первые дни лечения)

Никотиноил-гамма-аминомасляная кислота (Пикамилон)

- ❌ Никотиноил-гамма-аминомасляная кислота сочетает свойства ГАМК и никотиновой кислоты, обладающей вазоактивными свойствами и влияет на процессы тканевого дыхания.
- ❌ Препарат способен оказывать как нейрометаболическое, так и сосудистое действие: снижает сопротивление сосудов, увеличивает линейную и объемную скорость мозгового кровотока, улучшает микроциркуляцию.
- ❌ Пикамилон обладает умеренной анксиолитической активностью, способствует восстановлению психической и физической работоспособности при переутомлении.
- ❌ Препарат показан в определенные периоды ишемического инсульта, при вегето-сосудистой дистонии, депрессии, в комплексном лечении астенических состояний, обусловленных нейропсихическими заболеваниями или связанных с повышенными психоэмоциональными нагрузками, при черепно-мозговых травмах, нейроинфекциях, хроническом алкоголизме.

ФЕНИБУТ

- ∅ Фенибут является производным ГАМК и фенилэтиламина, и обладает ноотропной и транквилизирующей активностью.
- ∅ Препарат уменьшает проявления астении и вазовегетативные симптомы (головную боль, чувство тяжести в голове), раздражительность, эмоциональную лабильность, повышает умственную работоспособность.
- ∅ Фенибут показан при астеническом синдроме, тревожно-невротических состояниях, нарушениях сна, головокружении, для профилактики укачивания, при заикании и тиках у детей, в комплексной терапии алкогольной абстиненции.

Гопантенновая кислота (Пантогам)

- ∅ Гопантенновая кислота - это наиболее мягко действующий метаболический церебропротектор с минимально выраженным стимулирующим влиянием на ЦНС.
- ∅ Метаболическая активность препарата предположительно обусловлена заменой фрагмента аланина в молекуле пантотеновой кислоты на ГАМК.
- ∅ Препарат улучшает энергетический обмен в мозге, влияет на окислительные процессы цикла трикарбоновых кислот, который играет значительную роль в обеспечении различных видов обмена в клетке, в том числе и энергетического.
- ∅ Пантогам показан при нарушении интеллектуально-мнестических функций после перенесенных нейроинфекций, черепно-мозговых травм, при задержке психического развития у детей, в комплексной терапии некоторых форм эпилепсии.

Глутаминовая кислота

- ∅ Глутаминовая кислота относится к нейромедиаторным аминокислотам, стимулирующим передачу возбуждения в синапсах ЦНС.
- ∅ Препарат нормализует обменные процессы, стимулирует окислительные процессы, способствует нейтрализации и выведению из организма аммиака, повышает устойчивость к гипоксии.
- ∅ Глутаминовая кислота показана при эпилепсии, психозах, реактивных состояниях с явлениями истощения, депрессиях, прогрессирующей миопатии, в педиатрии при задержке психического развития, церебральном параличе, болезни Дауна и полиомиелите.

Глутаминовая кислота

- ∅ Возможна повышенная возбудимость, рвота, диарея, анемия, лейкопения.
- ∅ Препарат противопоказан при лихорадочных состояниях, заболеваниях печени, почек, ЖКТ, кроветворных органов, повышенной возбудимости, бурно протекающих психотических реакциях.

Основные достоинства, недостатки и лекарственное взаимодействие препаратов нейроаминокислот:

Препарат	Недостатки	Лекарственное взаимодействие
Гамма - аминomásляная кислота (аминалон)	Возможны тошнота, рвота, бессонница, лабильность АД, диспепсия, повышение температуры тела, ощущение жара, одышка.	Усиливает действие бензодиазепинов, многих снотворных и противосудорожных средств.
Гопантенóвая кислота (Пантогам)	Возможны аллергические реакции: ринит, конъюнктивит, кожные высыпания.	Пролонгирует действие барбитуратов.
Никотиноил-гамма-аминomásляная кислота (Пикамилон)	Возможна тошнота, головная боль, головокружение, раздражительность, возбуждение, тревога, аллергические реакции. Препарат противопоказан при заболеваниях почек.	Уменьшает угнетающее влияние на ЦНС препаратов, содержащих этанол.
Фенибут	Возможна сонливость при первых приемах, аллергические реакции. Препарат противопоказан при печеночной недостаточности. С осторожностью назначают пациентам с заболеваниями ЖКТ (фенибут оказывает раздражающее действие) и пациентам, работа которых требует повышенного внимания.	Усиливает эффект противопаркинсонических средств, нейролептиков, снотворных, наркотических препаратов и наркотических анальгетиков.

Пиритинол (Пиридитол, энцефабол)

- ❌ Пиритинол состоит из двух молекул пиридоксина, соединенных дисульфидным "мостиком". Основной ко-ферментной формой пиридоксина является пиридоксальфосфат, который наряду с другими разнообразными функциями участвует в метаболизме ГАМК. Единственный фермент синтеза ГАМК - глутаматдекарбоксилаза является пиридоксальзависимым ферментом, что может обуславливать способность препарата стимулировать образование ГАМК.
- ❌ Действие пиритинола обеспечивает более экономичную утилизацию энергетических субстратов и последующее расходование энергии для синтеза макромолекулярных соединений (АТФ, РНК).
- ❌ Препарат усиливает транспорт глюкозы через гематоэнцефалический барьер, повышает ее утилизацию в условиях, когда потребление кислорода тканями снижено, ускоряет окисление глюкозы, уменьшает избыток образования молочной и уксусной кислот в тканях мозга, повышает устойчивость ткани мозга к гипоксии, способен стабилизировать клеточные мембраны и улучшать их функциональное состояние.
- ❌ Пиритинол показан при широком круге психоорганических синдромов различного происхождения, сопровождающихся нарушением памяти, мышления. способности к концентрации внимания, быстрой утомляемостью, дефицитом побуждений и мотиваций, при олигофрении, энцефалопатии, ревматоидном артрите, в комплексной терапии посттравматических энцефалопатии, нарушений мозгового кровообращения нейроинфекций, интоксикаций.
- ❌ При этом пиритинол является одним из немногих ноотропных препаратов, обладающих значительным количеством серьезных побочных эффектов и противопоказаний.

Пиритинол (Пиридитол, энцефабол)

Побочные эффекты:

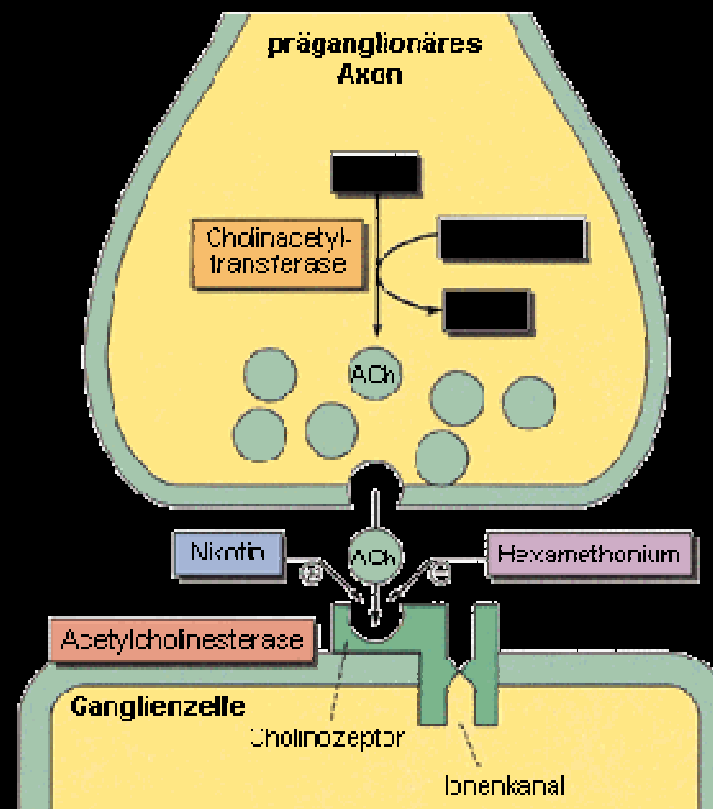
⊘ Возможны нарушения сна, повышенная возбудимость, головная боль, головокружение, утомляемость, анорексия, диспептические нарушения, холестааз, аллергические реакции; редко - артралгии, плоский лишай, пемфигоидные кожные реакции, алопеция, стоматит, эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, повышение в крови антинуклеарных антител; крайне редко - выпадение ногтей, диспноэ, мышечная слабость, парестезии, полимиозит, холестааз, гепатит, гематурия, аутоиммунный гипогликемический синдром.

Препарат противопоказан:

⊘ при гиперчувствительности, выраженном психомоторном возбуждении, эпилепсии, печеночной и почечной недостаточности, выраженных изменениях картины периферической крови, диффузных болезнях соединительной ткани, миастении, пузырчатке. Не следует назначать при беременности и лактации.

ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТ (ГЛИАТИЛИН)

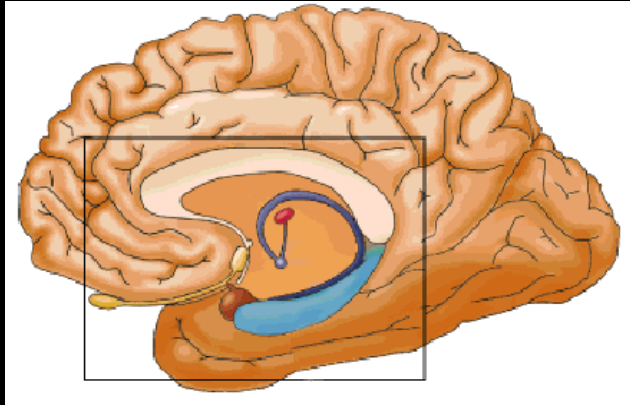
- ∅ Холина альфосцерат обладает холиномиметическим действием, стимулирует преимущественно центральные холинорецепторы.
- ∅ В организме расщепляется на холин и глицерофосфат.
- ∅ Субстратно обеспечивает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина нейрональных мембран, улучшает функции рецепторов и мембран в холинергических нейронах.



ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТ (ГЛИАТИЛИН)

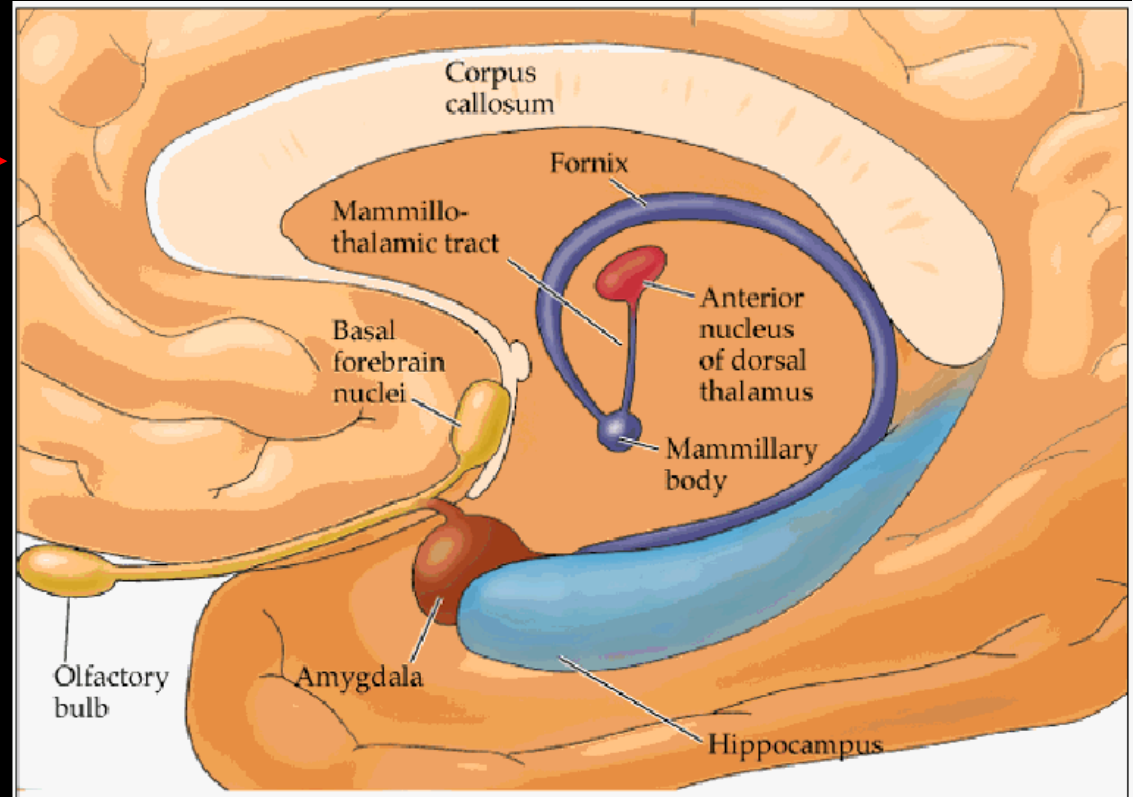
- ∅ Холина альфосцерат показан в остром периоде черепно-мозговой травмы, в восстановительном периоде после ишемического инсульта, при хронической цереброваскулярной недостаточности, деменции (альцгеймеровской, сенильной, смешанной), функциональных расстройствах ЦНС, **нарушениях памяти, эмоциональной нестабильности, спутанности сознания, дезориентации, снижении мотивации, инициативности и концентрации внимания.**
- ∅ При применении препарата возможна тошнота, рвота, аллергические реакции.
- ∅ Холина альфосцерат противопоказан при гиперчувствительности, беременности, кормлении грудью, в детском возрасте.

ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТ (ГЛИАТИЛИН)



Ø **Препарат активирует** церебральный кровоток, стимулирует метаболизм ЦНС, возбуждает ретикулярную формацию.

Ø **Повышает настроение,** умственную деятельность, концентрацию внимания, запоминание и способность к воспроизведению полученной информации, оптимизирует познавательные и **поведенческие реакции,** устраняет апатию.



Холин

NGF

Ядро ® Свод ® Гиппокамп

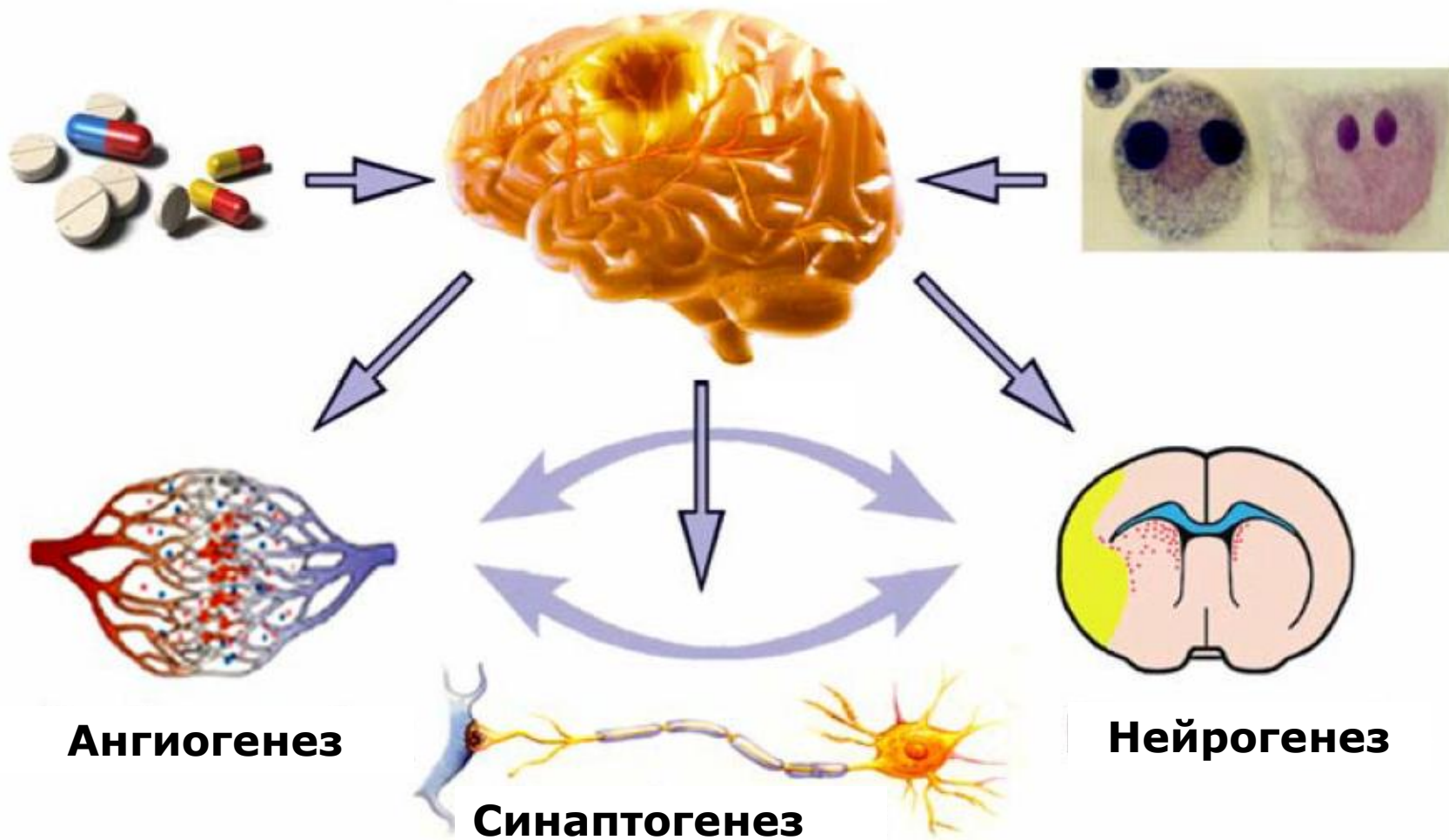


Экстракт Гинкго Билоба (билобил, мемоплант, танакан и др.)

- Ø Экстракт Гинкго Билоба - это стандартизированный растительный препарат, оказывающий влияние на процессы обмена веществ в клетках, реологические свойства крови, микроциркуляцию.
- Ø Препарат улучшает мозговое кровообращение, снабжение мозга кислородом и глюкозой, нормализует метаболические процессы, оказывает антигипоксическое действие, препятствует образованию свободных радикалов и перекисному окислению липидов мембран клеток.
- Ø Гинкго Билоба воздействует на высвобождение, обратный захват, катаболизм нейромедиаторов (норадреналина, дофамина, ацетилхолина) и на их способность к связыванию с мембранными рецепторами.
- Ø Препарат нормализует сосудистую систему, стимулирует выработку эндотелий-зависимого релаксирующего фактора, расширяет мелкие артерии, повышает тонус вен, уменьшает проницаемость сосудистой стенки, оказывает противоотечное действие, стабилизирует мембраны тромбоцитов и эритроцитов, обладает антиагрегантными свойствами.
- Ø Препараты экстракта Гинкго Билоба показаны при расстройствах памяти, сенильной деменции, при последствиях инсульта и черепно-мозговых травм, синдроме Рейно, нарушениях периферического кровообращения, диабетической ангио- и ретинопатии, нейросенсорных нарушениях.

Низкомолекулярные пептиды – ноотропные препараты

Ткань мозга имеет собственный восстановительный потенциал



Базовые биологические процессы

Нейротрофическая регуляция

Нейропротекция

Нейропластичность

Нейрогенез

Эндогенная система защиты и восстановления



Патофизиологические механизмы

Эксайтотоксичность

Свободные радикалы

Метаболическая дисфункция

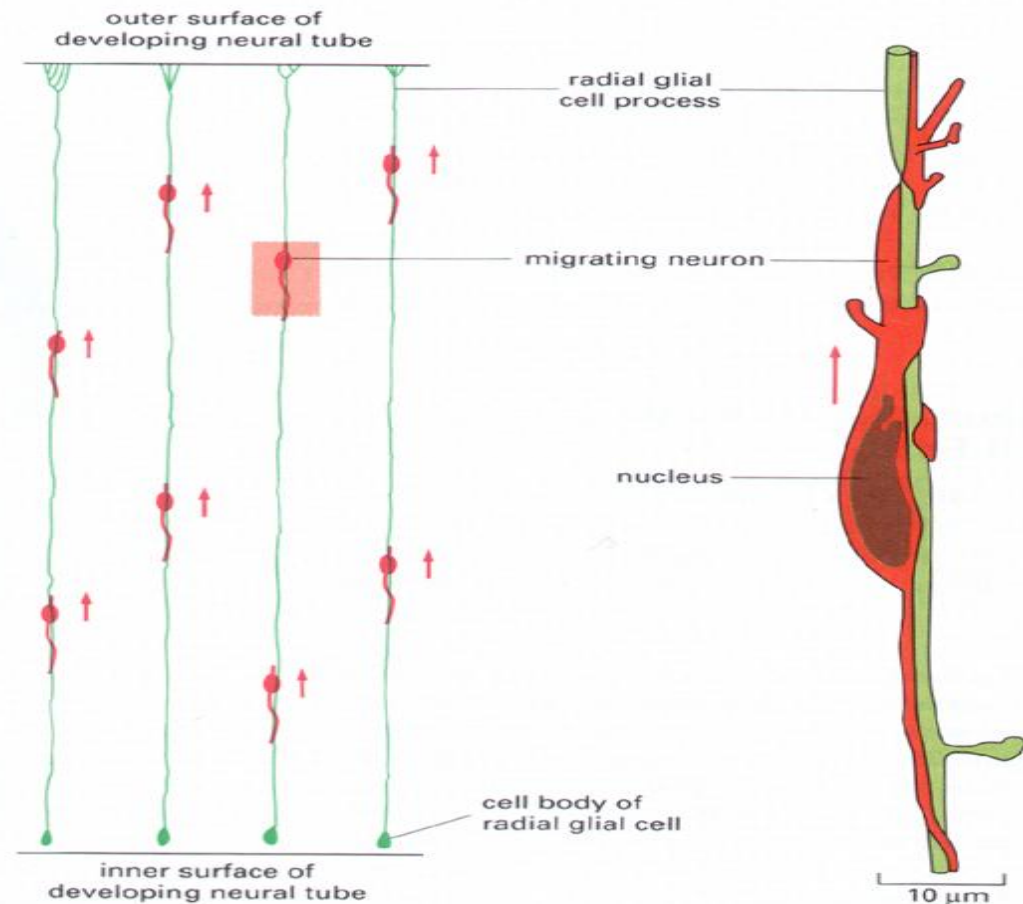
Воспаление

Накопление патологических белков

Активизация апоптоза

Повреждение и дегенерация нервной ткани

1952 – открытие НТФ (нейротрофических факторов)
1986- Нобелевская премия

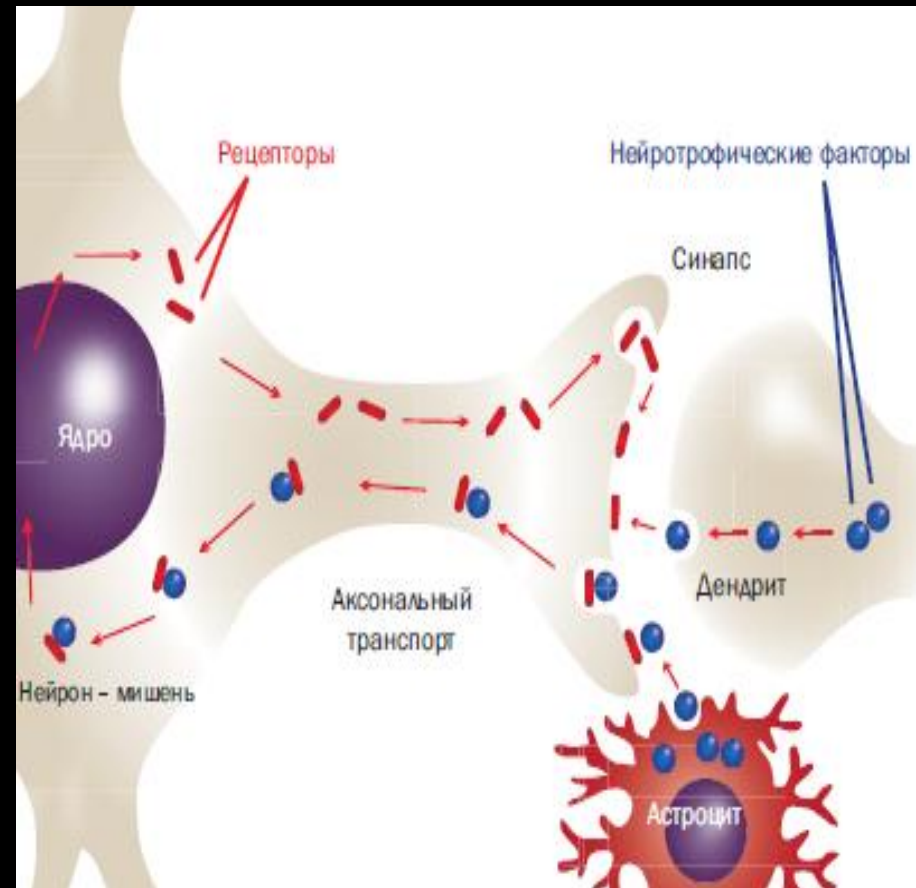


Р. Леви-Монтальчини

Нейротрофические факторы – сигнальные молекулы базовой регуляции нервной ткани

Ответственны за

- ∅ Рост и дифференцировку нейронов
- ∅ Синаптогенез
- ∅ Выживаемость нейронов
- ∅ Развитие и поддержание функции ЦНС



Нейротрофическое действие:

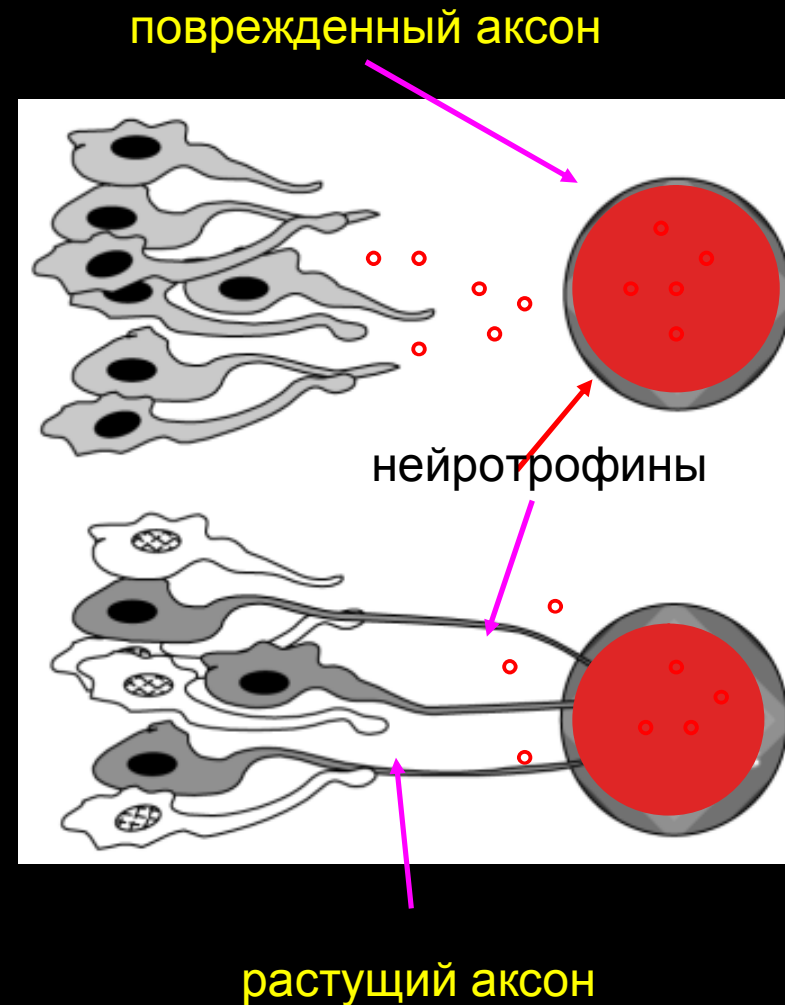
Естественный процесс, который включает нейропротекцию, нейропластичность, нейрогенез и выживаемость нейронов

- ∅ **Нейропротекция:** Совокупность механизмов, направленных против повреждающих факторов
- ∅ **Нейропластичность:** Рост аксонов (спраутинг), образование новых синаптических связей между нейронами (синаптогенез), реорганизация работы головного мозга, когда одни участки берут на себя функции поврежденных областей.
- ∅ **Нейрогенез:** Активное образование нейронов и клеток глии из клеток-предшественников
- ∅ **Выживаемость нейронов:** Предотвращение атрофии и гибели нейронов за счет защиты цитоскелета и улучшения метаболизма клеток

Активация и поддержка внутренней системы защиты и восстановления мозга

Нейротрофины и спраутинг

- ∅ **Нейрорегенерация основана на способности нейронов к делению и миграции (Eriksson, 1998).**
- ∅ **После повреждения аксона нейроны, с которыми он был связан, секретируют нейротрофины, направляющие рост аксонов.**
- ∅ **Нейротрофины стимулируют неповрежденные аксоны к формированию новых ветвей и обеспечивает необходимую плотность синапсов.**



Что такое нейропептиды?

- ∅ **содержат от 2 до 50-60 аминокислотных остатков**
- ∅ **сигнальные молекулы, синтезируемые и секретируемые нейронами, специфически влияют на деятельность мозга и обеспечивают восприятие удовольствия, боли, прием пищи, обучение и память и т.д.**
- ∅ **в настоящее время, известно более 100 различных нейропептидов**
- ∅ **некоторые нейропептиды сходны по структуре нейротрофическими факторами мозга**

Нейропептиды это:

цепочка
аминокислотных
остатков

гормоны

витамины

ферменты

пища для
нейронов

белки

катехол-
амины



Аминокислоты

Ø важнейшие строительные блоки белков, т.е среда, ускоряющая восстановление клеток головного мозга

Ø выполняют роль нейромедиаторов:

- тормозящих

- ü γ -аминомасляная

- ü β -аланин

- ü таурин

- ü глицин

- возбуждающих

- ü глутаминовая (глутамат)

- ü аспарагиновая (аспартат)

- нейтральные

- ü лизин

- ü аргинин

АМИНОКИСЛОТЫ ЭТО:

структурные
элементы белков

гормоны

ВИТАМИНЫ

нейромедиаторы

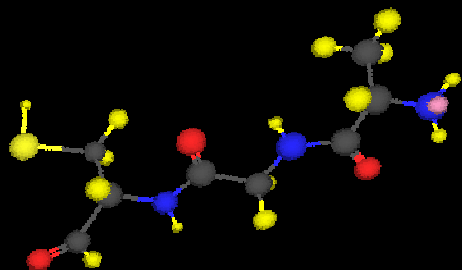
углеводы

белки

катехол-
амины



Церебролизин – препарат нейропептидов



- ∅ Низкомолекулярные пептидные молекулы, действующие подобно естественным нейротрофическим факторам
- ∅ Несвязанные аминокислоты
- ∅ Микроэлементы

Церебролизин – препарат полученный из мозга свиньи путем ферментативного гидролиза

Ø Известен с 1954 года.

Ø В России зарегистрирован и применяется с семидесятых годов.

Ø Выпускается в виде водного раствора в ампулах объемом 1, 5, 10 мл.

Ø Планируется выпуск назального спрея.

Ø В 1 мл водного раствора препарата содержится 215,2 мг концентрата Церебролизина.

Ø Активная фракция Церебролизина представлена пептидами, молекулярный вес которых не превышает 10 000 дальтон.



Нейропептидный спектр Церебролизина

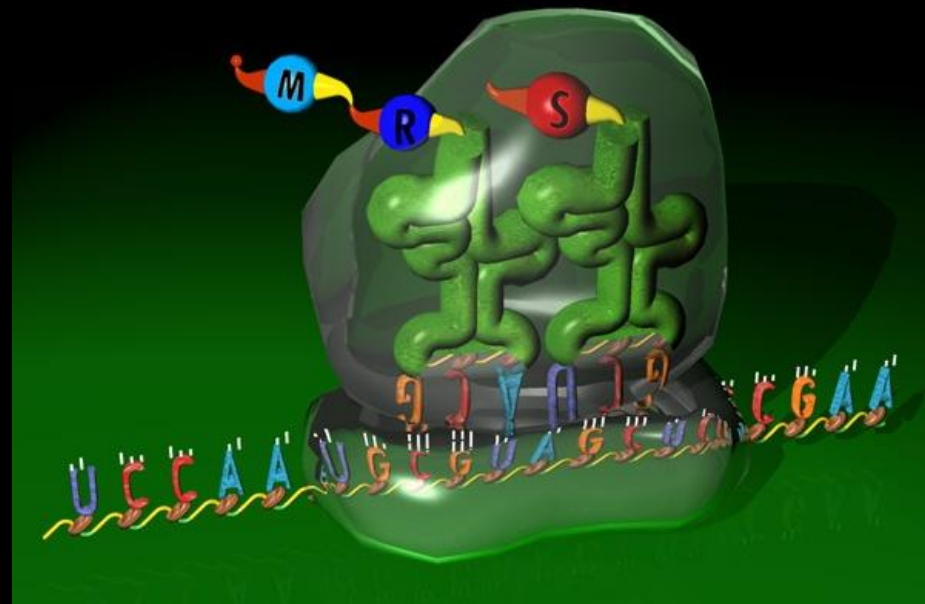
(Громова, 2003-2006)

Пептид	Фракции	М.в. (эксп)	Идентификация пептида по NCBI/SWISSPROT
<i>ser-ser-phe-gly-ile</i> (SSFGI)	2,4,5, 6,7,8	540-545	XP_001924499; ABC-транспортный белок
<i>gly-glu-phe-ser-val</i> (GEFSV)	2,4,5, 6,7,8	607-609	Q29074; Фактор роста нервов (NGF)
<i>asn-ser-tyr-cys-thr-thr-thr</i> (NSYCTTT)	8, 9	823	Q29074; Фактор роста нервов (NGF)
<i>tyr-gly-gly-phe-leu</i> (YGGFL)	6	592	P01214; бета-неоэндоρφин-динорфин
<i>gly-gly-phe-leu-arg</i> (GGFLR)	5, 6	569, 592	P01214; бета-неоэндоρφин-динорфин
<i>tyr-gly-gly-phe-met</i> (YGGFM)	2,4,5,6,7	607	prf761141A альфа-эндоρφин, prf0506562A бета-эндоρφин, prf764744A гамма-эндоρφин, P01192 опиомеланокортин
<i>pro-gln-arg-phe</i> (PQRF)	5	569	ACQ82801; нейропептид VF
<i>cys-cys-arg-gln-lys</i> (CCRQK)	4	678	O77668; нейропептид орексин
<i>trp-thr-leu-asn-ser-ala-gly-tyr</i> (WTLNSAGY)	8	1034	P07480; галанин

Аминокислоты в составе церебролизина

Аминокислота	Содержание, мг/мл	Стандартизация
Аланин	3.12-3.46	Стандартизирован
Аргинин	0.45-1.08	Стандартизирован
Аспарагин	0.05-0.10	<i>Нестандартизирован</i>
Аспарагиновая	2.56-3.46	Стандартизирован
Валин	2.12-2.34	Стандартизирован
Гистидин	1.20-1.48	Стандартизирован
Глицин	1.65-1.80	Стандартизирован
Глутамин	0.05-0.10	<i>Нестандартизирован</i>
Глутаминовая	3.34-4.56	Стандартизирован
Изолейцин	2.24-2.38	Стандартизирован
Лейцин	5.80-6.21	Стандартизирован
Лизин	5.83-7.10	Стандартизирован
Метионин	0.41-0.62	Стандартизирован
Пролин	2.06-2.38	Стандартизирован
Серин	0.23-0.36	Стандартизирован
Тирозин	0.05-0.07	<i>Нестандартизирован</i>
Треонин	0.26-0.35	Стандартизирован
Триптофан	0.48-0.63	Стандартизирован
Фенилаланин	1.68-2.35	Стандартизирован
Цистеин	0.03-0.06	<i>Нестандартизирован</i>

Церебролизин активизирует метаболизм ГОЛОВНОГО МОЗГА





Церебролизин

**Активизация ДНК
(экспрессия генов)**

**Белковый синтез
и метаболизм-
Реализация
программы
естественной
защиты и
восстановления**

Церебролизин: нейропротекция

Церебролизин оказывает плеiotропное нейропротективное действие на всех стадиях ишемического каскада

- ∅ При повреждении нервной ткани в ответ на каскадно развивающийся патологический процесс организм активизирует систему эндогенной нейропротекции.
- ∅ Однако собственной нейротрофической поддержки зачастую недостаточно (влияние возраста, тяжести поражения, индивидуальных особенностей)
- ∅ Церебролизин обладает плеiotропным нейропротективным действием, подобным естественным НТФ: *активизирует и поддерживает процессы нейропротекции на всех стадиях ишемического каскада.*

Нейротрофические действия Церебролизина

Обезвреживание свободных радикалов



Церебролизин^а воздействует на активность каталазы и супероксид-дисмутазы

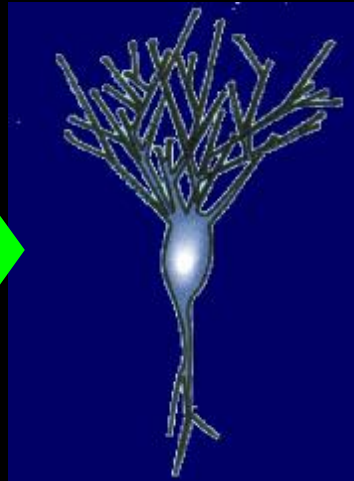
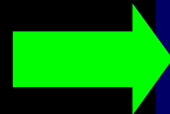
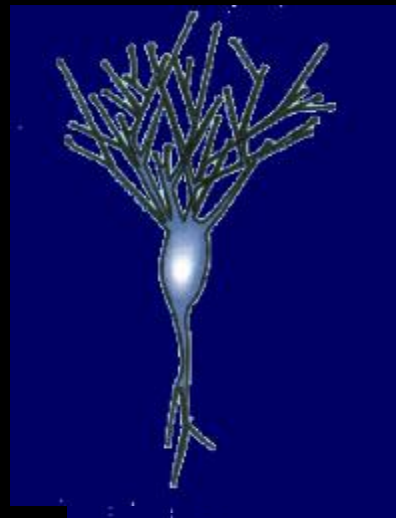
Церебролизин^а обезвреживает **свободные радикалы** и уменьшает перекисное повреждение

Нейротрофические факторы и жизнедеятельность нейрона

нейротрофический фактор

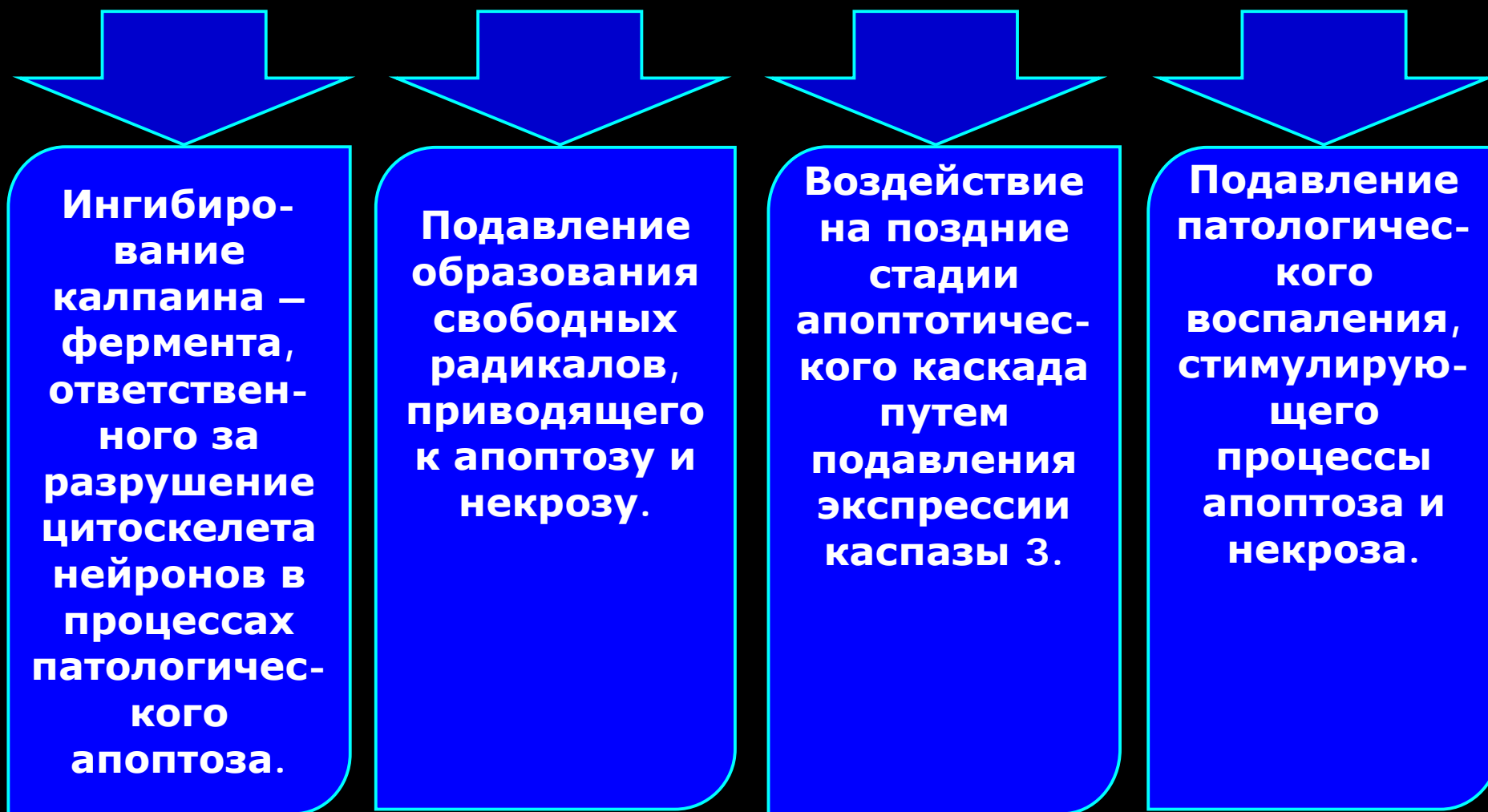
рост нейрона

арборизация



спраутинг

Аминокислоты и нейропептиды Церебролизина



Механизм действия церебролизина

=
Стимуляция и поддержка процессов
естественной регенерации мозга

- ∅ нервная ткань обладает способностью к естественной регенерации
- ∅ аминокислоты, нейропептиды, близкие к ним нейротрофины, микроэлементы – вещества, участвующие в процессах естественной регенерации мозга
- ∅ с возрастом, а также при тяжёлых поражениях мозга снижается его нейротрофическая активность.
- ∅ Церебролизин действует подобно естественным веществам головного мозга
- ∅ Церебролизин стимулирует и поддерживает процессы естественной регенерации мозга
- ∅ терапия Церебролизином значительно увеличивает восстановительный потенциал нервной ткани пациента.

«Питание»
мозга

нейропротектор

Улучшает
кровоток

Ноотроп



Мультимодальное действие Церебролизина подтверждено фундаментальными исследованиями

1990-2010гг:

Ø Церебролизин уменьшает глутаматную эксайтотоксичность (B.Hutter-Paier et al, 1996)

Ø Церебролизин стабилизирует цитоскелет путём ингибиции кальпаина (Wronski et al. 2000)

Ø Церебролизин стимулирует нейрогенез (Tatebayashi et al. 2003; Chen et al. 2005)

Ø Церебролизин уменьшает зону инфаркта (Frey et al. 2005; Hanson et al. 2009)

Ø Церебролизин стимулирует пролиферацию, дифференциацию и миграцию нейрональных прогениторных клеток (Zhang, Chopp et al. 2010)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Ø синдром деменции различного генеза;
- Ø хроническая цереброваскулярная недостаточность;
- Ø ишемический инсульт;
- Ø травматические повреждения головного и спинного мозга;
- Ø задержка умственного развития у детей,
- Ø гиперактивность и дефицит внимания у детей;
- Ø в комплексной терапии – при эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам.





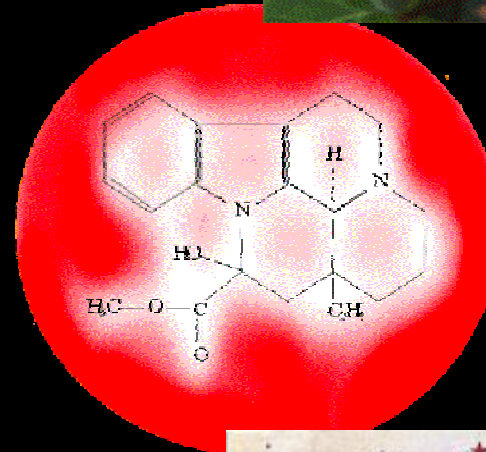
**Р.Леви-
Монтальчини
– 102 года!**

*«Прогресс зависит от
нашего мозга.
Самую важную часть
нашего мозга –
неокортикальную –
нужно использовать,
чтобы помогать
другим, а не только
делать
открытия»*

Винпоцетин



Ø Этиловый эфир аповинкаминовой кислоты, синтетическое производное винкамина, естественного алкалоида Барвинка малого



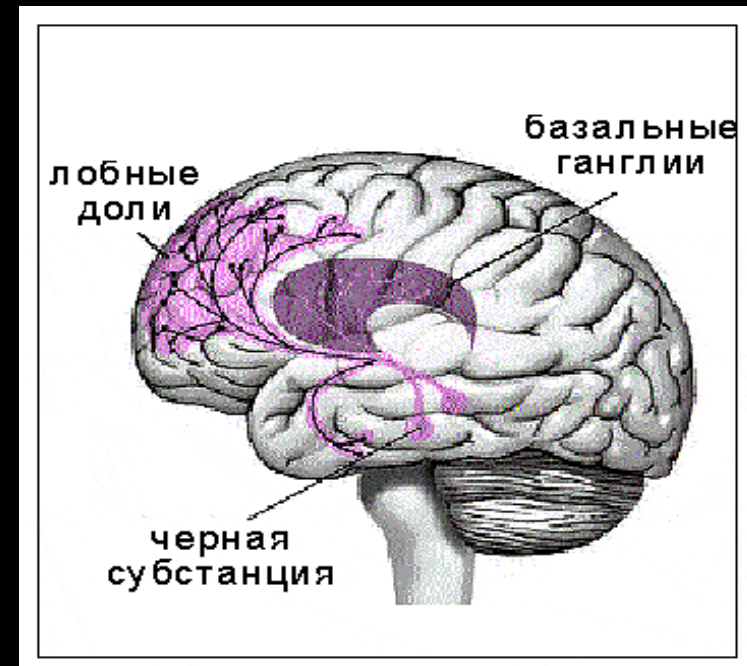
Ø Изобретен в 1968 году (Gedeon Richter, Венгрия)

Ø Зарегистрирован в 45 странах мира в виде готового лекарственного препарата



Гетерогенное распределение винпоцетина в головном мозге

- ∅ Таламус
- ∅ Базальные ганглии
- ∅ Кора лобных, теменных, затылочных и височных долей
- ∅ Ствол мозга и мозжечок



Ноотропный эффект

Блокирует Ca^{++} и Na^+ каналы, усиливает захват глутамата, тормозит рецепторы NMDA и АМФА, тормозит деполяризацию нейрона

Метаболический эффект

Улучшает метаболизм глюкозы, активизирует энергетический обмен нейронов, Повышает внутриклеточный уровень цАМФ



Винпоцетин
заменяет пять препаратов !



Вазотропный эффект

Ингибирует захват аденозина, вызывает вазодилатацию, повышает внутриклеточный уровень цГМФ в гладкой мускулатуре сосудистой стенки

Регуляция гемостаза

Тормозит агрегацию тромбоцитов, увеличивает деформацию эритроцитов

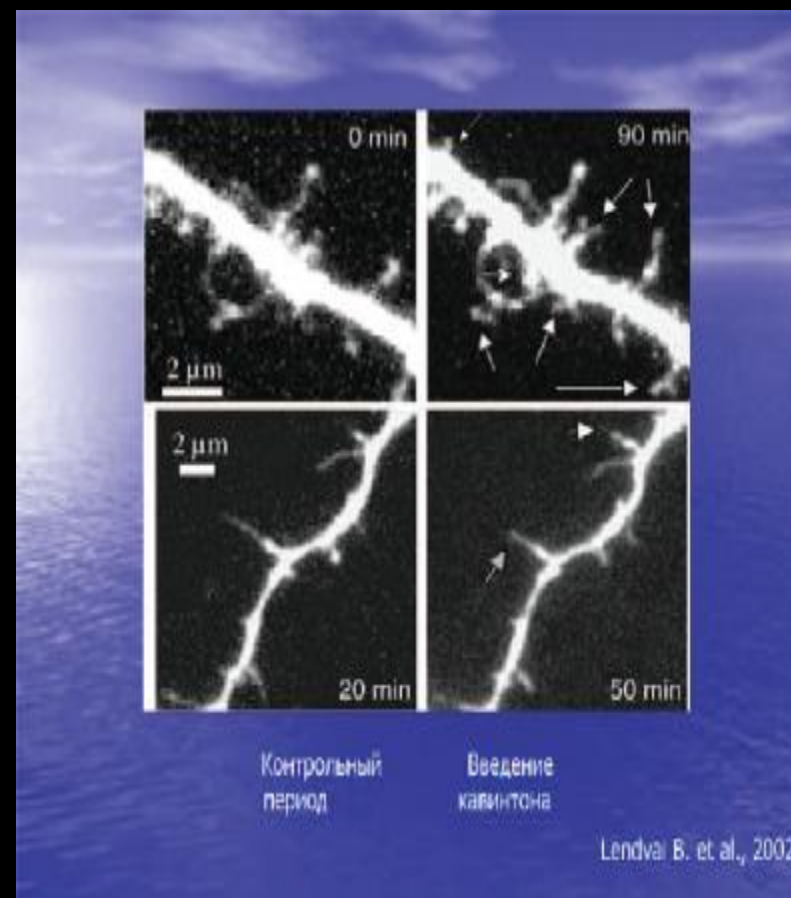
Антиоксидантный эффект

Угнетает образование свободных радикалов и перекисное окисление липидов, уменьшает окислительный стресс при ишемии, уменьшает синтез эндогенного пероксида

Новые аспекты фармакологического действия ВИНПОЦЕТИНА

- ∅ Мембраностабилизирующий эффект
- ∅ Стимуляция норадренергической системы восходящей RF
- ∅ Участие в модуляции спрутинга (рост дендритических шипиков)

Kiss B. et al, 1996, Lendvar B. et al, 2002, Ley Beth M., 2000



Уровень доказательности – В

Эффективность винпоцетина доказана:

- ∅ В 7 двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях
- ∅ В мета-анализе, включившем данные о 731 пациенте
- ∅ В открытых, сравнительных, длительных (10 лет применения) исследованиях, включивших 967 пациентов

Безопасность Кавинтона доказана:

- ∅ В длительном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании
- ∅ В исследованиях на большом количестве пациентов (более 8 000)

Показание к применению винпоцетина

- ∅ Нарушение мозгового кровообращения (в т.ч. инсульт, вертебро-базилярная недостаточность, мозговая травма, атеросклеротические изменения сосудов головного мозга, сосудистая деменция, гипертоническая и посттравматическая энцефалопатия),
- ∅ перемежающаяся недостаточность и спазм сосудов головного мозга;
- ∅ частичная окклюзия артерий,
- ∅ нарушение памяти,
- ∅ двигательные расстройства, в т.ч. апраксия, афазия,
- ∅ артериосклеротические и ангиоспастические изменения сетчатки и сосудистой оболочки глаза,
- ∅ артериальные и венозные тромбозы сосудов глаза,
- ∅ дегенеративные изменения желтого пятна,
- ∅ вторичная глаукома вследствие обтурации сосудов;
- ∅ возрастные, сосудистые или токсические (медикаментозные) нарушения слуха,
- ∅ болезнь Меньера,
- ∅ вазовегетативные проявления климактерического синдрома (в сочетании с гормонотерапией).

Побочные эффекты винпоцетина

- ∅ *Со стороны нервной системы и органов чувств:* головокружение, головная боль, бессонница, сонливость, слабость.
- ∅ *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* замедление внутрижелудочковой проводимости; депрессия сегмента ST и удлинение интервала QT, гипотензия, тахикардия, экстрасистолия, покраснение кожи, тромбофлебит в месте введения.
- ∅ *Со стороны органов ЖКТ:* сухость во рту, тошнота, изжога.
- ∅ *Со стороны кожных покровов:* потливость.
- ∅ *Прочие:* аллергические реакции.

Дозирование винпоцетина

Ø **Общепринятая суточная доза для инфузионного введения, из расчета на 70 кг веса тела, составляет 50 мг в сутки.**

Ø **Максимальная суточная доза при применении в виде инфузий, в соответствии с инструкцией по применению, составляет 1 мг/кг массы тела/день.**

Ø **Инфузионная терапия, как правило, продолжается до стабилизации состояния больного, обычно в течение 10–14 дней.**

Дозирование винпоцетина

Рекомендуемая схема терапии Кавинтоном[®] и Кавинтоном[®] форте

1 день	4–5 мл концентрата Кавинтона [®] + физиологический раствор	Способ применения: инфузионно, капельно, медленно до 80 капель/мин, 1 раз в день
2 день	6 мл концентрата Кавинтона [®] + физиологический раствор	
3 день	8 мл концентрата Кавинтона [®] + физиологический раствор	
4–7 день	10 мл концентрата Кавинтона [®] + физиологический раствор	
3 месяца	30 мг/сутки Кавинтона [®] форте (10 мг № 30 или № 90)	перорально, по 10 мг 3 раза в день, после еды.

Повторный курс терапии через 6 месяцев.

НОВЫЕ ФОРМЫ ВИНПОЦЕТИНА

Рекомендуемые для использования формы выпуска:

Кавинтон®, раствор для инфузий, 10 мг
(2 мл) № 10

Кавинтон®, раствор для инфузий, 25 мг
(5 мл) № 10

Кавинтон®, раствор для инфузий, 50 мг
(10 мл) № 5

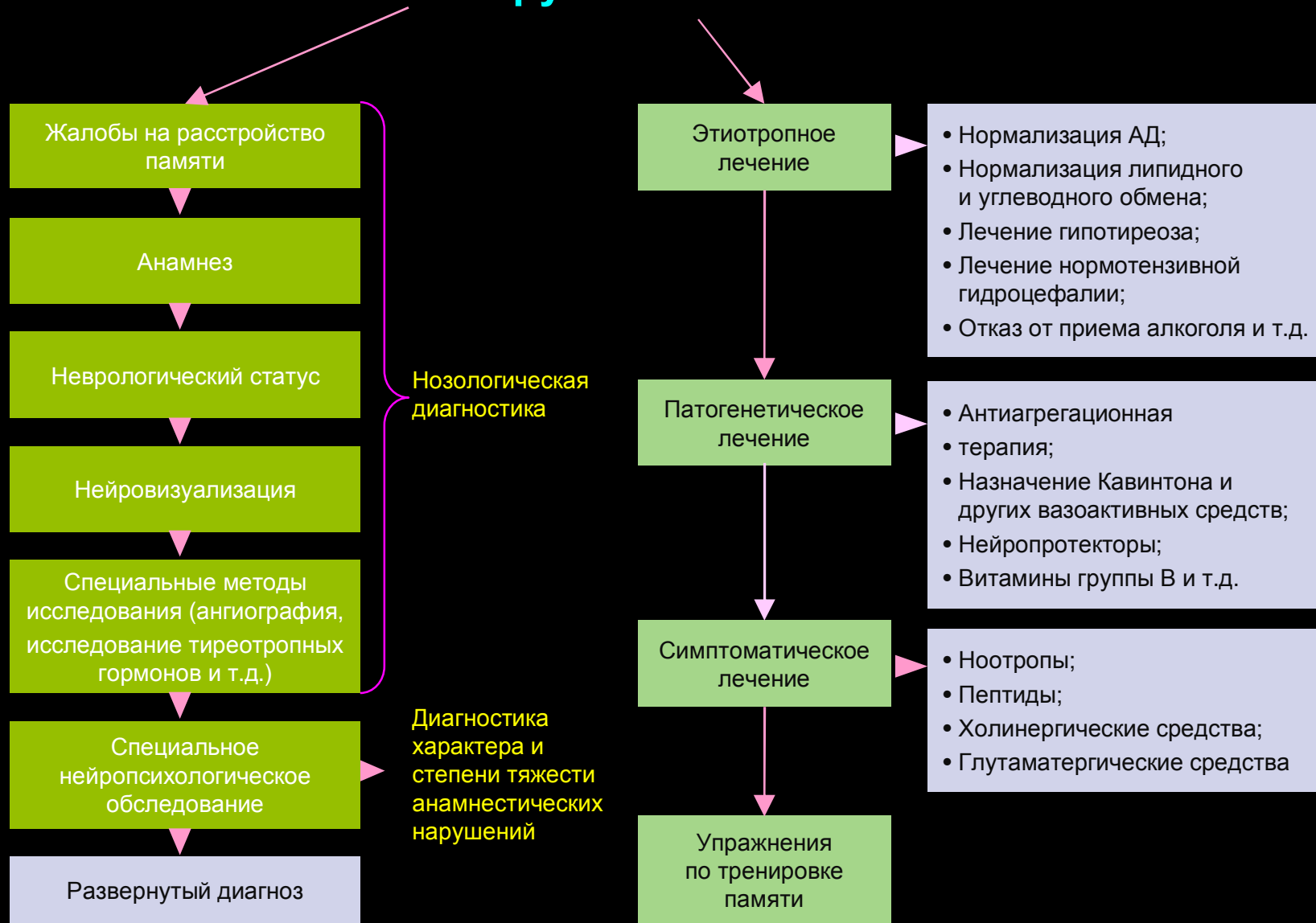
Кавинтон® форте, таблетки, 10 мг № 90

Кавинтон® форте, таблетки, 10 мг № 30



Кавинтон®

Алгоритм диагностики и лечения больных с нарушением памяти



**Если против
какой-нибудь болезни
предлагается
очень много средств,
это значит,
что болезнь
неизлечима**

**ЧЕХОВ
Антон
Павлович**

