



**Антидепрессанты,
нормотимики, ноотропы,
психостимуляторы,
аналептики**

**Акулёнок Александр
Владимирович**

Кафедра общей и клинической
фармакологии с курсом ФПК и ПК ВГМУ

Содержание:

- 1. АНТИДЕПРЕССАНТЫ**
- 2. НОРМОТИМИКИ**
- 3. НООТРОПЫ**
- 4. ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ**
- 5. АНАЛЕПТИКИ**

Антидепрессанты

- группа лекарственных средств, способных повышать настроение и устранять проявления депрессии.
- **Депрессия** – состояние, характеризующееся чувством тревоги, страха, переходящим в апатию, тоскливое настроение, безразличие к окружающим, психическую и двигательную заторможенность.

Классификация антидепрессантов

- Средства, угнетающие обратный нейрональный захват моноаминов:
 - **Неизбирательного действия (блокируют захват серотонина и норадреналина):**
 - Трициклические: имипрамин, amitриптилин,
 - **Избирательного действия:**
 - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: венлафаксин, дулоксетин, милнаципран
 - блокаторы обратного нейронального захвата серотонина: флуоксетин, сертралин
 - блокаторы обратного нейронального захвата норадреналина: мапротилин, атомоксетин
- **Ингибиторы моноаминооксидазы (МАО):**
 - **Неизбирательного (блокада МАО-А и МАО-В) и необратимого действия:** ниаламид.
 - **Избирательного (блокада МАО-А) и обратимого действия:** пиразидол и моклобемид.
- **Атипичные антидепрессанты:** миансерин, тианептин, тразадон.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

1. Флуоксетин
 2. Пароксетин
 3. Сертралин
 4. Циталопрам
 5. Эсциталопрам
 6. Флувоксамин
- Не взаимодействуют с холинергическими, альфа-адренорецепторами и гистаминовыми рецепторами.
 - Хорошая переносимость.

Показания

- Большой депрессивный эпизод
- Генерализованное тревожное расстройство
- Посттравматическое стрессовое расстройство
- Обсессивно-компульсивное расстройство
- Паническое расстройство
- Булимия
- Предменструальная дисфория

Флуоксетин

- по эффективности примерно равен трициклическим антидепрессантам;
- отсутствие седативного эффекта;
- небольшое психостимулирующее действие;
- терапевтический эффект развивается через 1-4 недели;
- низкая токсичность

Флуоксетин

- побочные эффекты – повышение активности серотонинергической системы
 - Снижение аппетита;
 - Диспептические явления, тошнота, диарея
 - улучшение через 1 неделю постоянного приема;
 - Головная боль
 - Бессонница (возбуждение), повышение тревожности

СИОЗС

побочные эффекты:

- Серотониновый синдром
- Гипертермия, мышечная ригидность, миоклонические судороги, лабильность ЧСС, АД, психического статуса
- Прием с ингибиторами МАО.
- Между приемом этих препаратов должно быть не менее двух недель

СИОЗС

- **Синдром отмены**

- Более характерен для СИОЗС с коротким периодом полувыведения
 - Эсциталопрам, сертралин, пароксетин, флувоксамин
- Судороги, парестезии через 1-2 дня после внезапного прекращения приема препарата
- Сохраняется в течение 1 недели, иногда дольше

Трициклические антидепрессанты (ТЦА)

1. Имипрамин
 2. Амитриптилин
 3. Кломипрамин
 4. Дезипрамин
 5. Нортриптилин
- Также взаимодействуют с М-холинорецепторами, альфа-адренорецепторами, гистаминовыми рецепторами

ТЦА

Показания:

- Обсессивно-компульсивные расстройства
- Большой эпизод депрессии
- Соматическая боль
- Нейропатическая боль
- Энурез
- Бессонница

ТЦА

Побочные эффекты:

- Блокада натриевых каналов
 - Действие подобно антиаритмическому средству хинидину
 - Блокада АВ-проводимости, пучков Гиса
- М-холиноблокирующие эффекты (сухость во рту, запор, тахикардия, нарушение мочеиспускания, паралич аккомодации, тахикардия)
- Антигистаминные эффекты – седативный, прибавка массы тела, спутанность сознания (пожилые)
- Антиадренергические эффекты – тахикардия, ортостатическая гипотензия, головокружение
- Синдром отмены – гриппоподобный синдром, парасимпатические симптомы

Амитриптилин и имипрамин

- значительное влияние на серотонинергическую (+++) и норадренергическую (++) системы;
- медленное развитие эффекта (3-4 недели для имипрамина, 1-2 недели для амитриптилина);
- **имипрамин**: психостимулирующий, антидепрессивный, слабый психоседативный эффекты;
- **амитриптилин**: антидепрессивный и психоседативный эффекты;
- спазмолитический эффект;

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

1. Венлафаксин
 2. Милнаципран
 3. Дулоксетин
- Не взаимодействуют с холинергическими, альфа-адренорецепторами и гистаминовыми рецепторами
 - Хорошая переносимость

СИОЗСиН

Показания:

- Большой депрессивный эпизод
- Болевой синдром
- Фибромиалгия
- Генерализованное тревожное расстройство
- Климактерический синдром (вегетативные расстройства)
- Стрессовое недержание мочи

СИОЗСиН

Побочные эффекты:

- Норадренергические эффекты
 - Повышение АД, ЧСС, активация ЦНС (бессонница, тревожность, ажитация)
- Синдром отмены
- Серотониновый синдром
- Гепатотоксичность – дулоксетин
- Кардиотоксичность - венлафаксин

Венлафаксин

- не обладает седативным действием;
- снижает бета-адренергические реакции;
- не влияет на холинергические, гистаминовые и α_1 -адренергические рецепторы головного мозга;
- побочные эффекты:
 - артериальная гипертензия;
 - тахикардия;
 - серотониновый синдром;
 - синдром отмены;
- показания к назначению:
 - различные виды депрессии.

Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина

- **Атомоксетин**
- **Применение**
 - Синдром дефицита внимания
- **Периферические и центральные
норадренергические эффекты**

Блокаторы серотониновых рецепторов

- **Тразодон**
 - Применение – снотворное, лечение тревожных и депрессивных расстройств
- **Нефазодон**
 - Гепатотоксичен, выходит из употребления

Тразодон

- выраженный седативный эффект
- отсутствует М-холиноблокирующий и хининоподобный эффект;
- есть альфа-адреноблокирующий эффект
- нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта
- ортостатическая гипотензия
- потенцирование эффектов препаратов, угнетающих ЦНС;
- ослабляет гипотензивный эффект клонидина;

Тразодон

- показания к применению:
 - бессонница
 - депрессия, особенно сопровождающаяся бессонницей;
 - соматические расстройства, сопровождающиеся тревогой, страхом.

Атипичные антидепрессанты

1. Бупропион
 2. Миртазапин
 3. Амоксапин
 4. Агомелатин
 5. Тианептин
 6. Мапротилин
- Эффект сравним с типичными антидепрессантами

Бупропион

- Амфетамино-подобное действие – структурно схож с амфетамином – повышение высвобождения катехоламинов в ЦНС
- Н-холиномиметическое, центральное действие
- Снижает судорожный порог

Противопоказание:

- Судорожные расстройства

Миртазапин, амоксапин, мапротилин

- Структурно схожи с ТЦА
- Аналогичные с ТЦА побочные эффекты
- Применение – не поддающийся лечению другими средствами маниакально-депрессивный психоз

Миртазапин

- блокирует пресинаптические α_2 -адренорецепторы в адренергических и серотонинергических синапсах
 - Повышение высвобождения НА и серотонина
- Антагонист рецепторов серотонина 5-НТ₂- и 5-НТ₃, стимулируются только 5-НТ₁-рецепторы – антидепрессивный эффект
- Антагонист гистаминовых рецепторов – седативные эффекты
- Стимулирует аппетит

Амоксапин и мапротилин

- Ингибиторы обратного захвата норадреналина, в меньшей степени серотонина
- Антихолинергические свойства
- **Амоксапин** – умеренный ингибитор дофаминовых рецепторов – нейрорептические свойства

Побочные эффекты

- **Амоксапин** – паркинсонизм
- **Миртазапин** – седация
- **Мапротилин** – антихолинергические симптомы, судороги
- **Бупропион** – агитация, бессонница, анорексия

Миансерин

- увеличивает высвобождение норадреналина в синаптическую щель за счет блокады пресинаптических α_2 -адренорецепторов;
- блокирует 5-HT₂-серотониновые рецепторы;
- не влияет на холинергические рецепторы;
- оказывает анксиолитический и умеренный седативный эффект;
- побочные эффекты:
 - сонливость;
 - артериальная гипотензия;
 - лейкопения, агранулоцитоз;
 - артралгия;
- показания к применению:
 - реактивные и эндогенные депрессии;
 - соматические заболевания (в комплексной терапии).

Тианептин

- **усиливает** нейрональный захват серотонина;
- антидепрессантный эффект;
- анксиолитический эффект;
- **побочные эффекты:**
 - головная боль, головокружение, нарушения сна, кошмарные сновидения, снижение скорости реакции;
 - тремор;
 - аритмии;
 - мышечные боли;
- **показания к применению:**
 - Тревожные и депрессивные состояния, в том числе и соматические

Агомелатин

- Структурный аналог мелатонина
- Агонист рецепторов мелатонина 1 и 2 и антагонист рецепторов серотонина 5-HT_{2C}
- Повышает высвобождения дофамина и норадреналина
- Хорошая переносимость
- Модулирует циркадные ритмы и соответствующие физиологические эффекты

Ингибиторы МАО

- **Фенелзин** – необратимый неселективный ингибитор (ингибитор МАО-А и МАО-В)
- **Селегилин** – необратимый специфичный ингибитор МАО-В в малых дозах
- **Моклобемид** – обратимый селективный ингибитор МАО-А

Применение:

- Депрессия, устойчивая к лечению другими антидепрессантами

Роль МАО

- **МАО-А**
- Представлена в дофаминергических и норадренергических нейронах, преимущественно обнаружена в головном мозге, кишечнике, плаценте и печени.
- Основные субстраты
 - Норэпинефрин, эпинефрин, серотонин, триптамин, дофамин
- **МАО-В**
- Представлена в серотонинергических и гистаминергических нейронах головного мозга, в тромбоцитах и печени
- Основные субстраты
 - Тирамин, фенилэтиламин, бензиламин, триптамин, дофамин

Ингибиторы МАО

Побочные эффекты:

- Ортостатическая гипотензия
- Прибавка массы тела.
- Нарушение сексуальной функции – неселективные необратимые ингибиторы МАО
- Амфетаминоподобные эффекты – беспокойство, бессонница
- Фенелзин – седативное действие, более выраженное, чем у селегилина
- Спутанность – при повышении дозы
- Серотонинергический синдром

Ингибиторы МАО

- Сырный синдром
 - нарушение метаболизма тирамина и подобных по строению аминов, некоторые из которых содержатся в пище
 - Симпатикотония
 - Развитие стойкой артериальной гипертензии
- Взаимодействие с другими ЛС и пищей
 - Сыры, бананы, бобы сои, пиво, дрожжевые экстракты, шоколад, копченая колбаса, дорогие виды коньяка и др.
- Синдром отмены
 - Делирий, психоз возбуждение, спутанность сознания

Моклобемид

- обратимое, непродолжительное действие;
- умеренная антидепрессивная активность;
- меньше повышает активность симпатомиметиков, чем ниаламид;
- Малотоксичен
- Вытесняется тирамином из связи с МАО
 - Низкий риск сырного синдрома

Особенности терапии антидепрессантами

- Индивидуальная чувствительность → 30-40% пациентов нечувствительны к этим препаратам
- Терапевтический ответ оценивается не ранее 4 недели

НОРМОТИМИКИ

- **Нормотимики** – лекарственные средства, оказывающие специфический лечебный эффект при маниях.
- **Мания** – это состояние, сопровождающееся болезненно повышенной психической и моторно-двигательной активностью человека, неадекватной окружающей обстановке

Лития карбонат

- ***Механизм действия:***
- конкуренция с натрием → затруднение тока натрия внутрь клеток → нарушение деполяризация мембран;
- повышение активность ферментов, инактивирующих моноамины возбуждающего типа действия на ЦНС;
- активизация обратного нейронального захвата моноаминов;
- угнетение восстановления в мембранах клеток запасов фосфоинозитолдифосфата (является источником вторичных внутриклеточных посредников при передаче возбуждения в синапсах – инозитолмонофосфата).

Лития карбонат

- **Фармакологические эффекты:**
 - нормотимический,
 - антипсихотический,
 - седативный.
- Терапевтический эффект лития карбоната **дозозависим.**
- Характерна небольшая широта терапевтического действия (0,4-1,0 ммоль/л).
- При лечении необходимо индивидуальное титрование дозы.

Лития карбонат

- **Побочные эффекты:** снижение аппетита, тошнота, тремор, атаксия, мышечная слабость, нефрогенный несахарный диабет (даже при терапевтической концентрации в плазме).
- **Показания к применению:** маниакальные, гипоманиакальные состояния различного генеза.

Нормотимики

- Для профилактики маний также могут использоваться **Na-вальпроат** и **карбамазепин**.
- Для купирования маний возможно применение **бензодиазепинов** и **нейролептиков**.

НООТРОПЫ

- группа лекарственных средств, стимулирующих интегративную деятельность мозга, улучшающие память, ускоряющие обучение, повышающие умственную работоспособность.

Ноотропы

- **Механизм действия:** различный, для некоторых препаратов – точно не известен. Оказывают влияние на обменные (энергетические) процессы мозга, усиливают синтез макроэргических фосфатов, белков, активируют ряда ферментов, стабилизация ряда ферментов и поврежденных мембран нейронов. Некоторые средства данной группы, благодаря сходству по химическому строению с ГАМК, имитируют ее метаболические эффекты.

Ноотропы

- **Эффективность** большинства средств данной группы в крупных рандомизированных исследованиях не доказана.
- Наиболее заметен эффект у пациентов с органическими поражениями мозга.
- Проявляются эффекты при длительном применении препаратов.

Классификация

- **Ноотропные препараты с доминирующим мнестическим эффектом**
 - Пирролидоновые ноотропные препараты преимущественно метаболического действия: пирацетам;
 - Холинергические вещества: бетанехол, физостигмин, такрин, донепезил, холина альфосцерат;
 - Нейропептиды и их аналоги: семакс, церебролизин, вазопрессин, тиролиберин, ангиотензин II;
 - Вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот: мемантин, глицин, глутаминовая кислота;

- **Ноотропные препараты смешанного типа с широким спектром эффектов (нейропротекторы)**
 - Активаторы метаболизма мозга: актовегин, карнитин, фосфатидил, ксантиноловые производные пентоксифиллина;
 - Церебральные вазодилататоры: кавинтон, ницерголин, оксибрал;
 - Антагонисты кальция: нимодипин, циннаризин, флунаризин;
 - Антиоксиданты: мексидол, пиритинол, эмоксипин;
 - Вещества, влияющие на систему ГАМК: гаммалон, пантогам, пикамилон, никотинамид, фенибут, фенотропил, натрия оксибутират;
 - Вещества из разных групп: цитиколин, цитофлавин, женьшень, экстракт гинко билоба, элеутерококк, лимонник китайский, витамины группы В, С, Е и др., препараты Mg, Se, Li, Zn, Mn и др.

Пирацетам (ноотропил)

- стимулирует умственную деятельность (мышление, обучение, память) при ее недостаточности;
- выраженная антигипоксическая активность;
- умеренная противосудорожная активность;
- побочные эффекты: диспепсия и нарушение сна;
- показания к применению: слабоумие на почве хронических дегенеративных и сосудистых поражений головного мозга, ЧМТ и др.

Винпоцетин

- механизм действия: блокада фосфодиэстеразы → накопление цАМФ;
 - расширяет сосуды головного мозга;
 - снижает агрегацию тромбоцитов, снижает вязкость крови;
 - оказывает антигипоксическое действие;
- побочные эффекты:
 - артериальная гипотензия;
 - тахикардия, экстрасистолия;
 - тромбофлебиты в месте введения;
- показания к назначению:
 - ишемический инсульт, состояние после перенесенного инсульта;
 - последствия ЧМТ;
 - дисциркуляторная энцефалопатия различного генеза;
 - старческое слабоумие;
 - старческая тугоухость;
 - лабиринтное головокружение.

Нимодипин

- блокатор кальциевых каналов;
- сосудодилатирующее действие на артериолы головного мозга;
- антигопоксическое действие;
- побочные эффекты:
 - артериальная гипотензия;
 - анемия, тромбоцитопения;
 - тромбофлебиты в месте введения;
- показания к назначению:
 - ишемический инсульт, состояние после перенесенного инсульта;
 - мигрень;
 - старческая деменция.

Мемантин

- блокирует глутаматные NMDA-рецепторы (в т.ч. в черной субстанции), тем самым снижая чрезмерное стимулирующее влияние кортикальных глутаматных нейронов на неостриатум, развивающееся на фоне недостаточного выделения дофамина;
- уменьшает поступление ионизированного кальция в нейроны, снижая возможность их деструкции;
- церебровасодилатирующее, антигипоксическое и психостимулирующее действия;
- побочные эффекты: головокружение, повышенная возбудимость, чрезмерная утомляемость, беспокойство; повышение внутричерепного давления; тошнота;

показания к назначению:

- болезнь Паркинсона, синдром паркинсонизма;
- спастичность скелетных мышц (ЧМТ, инсульт, рассеянный склероз);
- нарушения функции мозга легкой и средней степеней тяжести: ослабление памяти, снижение интереса к окружающему, снижение способности к концентрации внимания.

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

- лекарственные средства, способные повышать настроение, активизировать процессы восприятия внешних раздражителей, повышать психомоторную активность, повышать физическую и умственную работоспособность, (особенно при утомлении), снижать утомляемость, снижать (временно) потребность во сне.

Классификация по химическому строению

1. Производные фенилалкиламина - **амфетамин (фенамин),**
2. Производные пурина - **кофеин.**
3. Производные сиднонимина - **сиднокарб (мезокарб).**
4. Производные пиперидина - **меридил.**

Кофеин

- ***Механизм действия:***
- блокада фосфодиэстеразы (ФДЭ) → уменьшение распада цАМФ (особенно это касается мозга и сердца). Это влияние проявляется при очень высоких (превышающих терапевтические) концентрациях кофеина;
- блокада аденозиновых (A_1 , и A_2) рецепторов – кофеин снимает тормозные влияние аденозина в отношении аденилатциклазы (уровень цАМФ увеличивается). Особенно выражен этот эффект, в гладких мышцах сосудов, бронхов, желчных протоков, в которых преобладают A_1 -рецепторы.

Фармакодинамические эффекты кофеина

- психостимулирующий: зависит от дозы – малые дозы стимулируют, большие – угнетают ЦНС. Для слабого типа нервной системы эффект возбуждения достигается малыми дозами кофеина, а для сильного – большими;
- стимуляция центров продолговатого мозга:
 - дыхательного (особенно отчетливо этот эффект выражен при угнетении дыхания);
 - сосудодвигательного;
 - центров блуждающего нерва.

Фармакодинамические эффекты кофеина

- усиление спинномозговых рефлексов за счет облегчения межнейрональной передачи возбуждения в спинном мозге;
- сердце: стимулирующее влияние на миокард (периферический компонент) и стимуляция ядер вагуса (центральный компонент) → изменения в деятельности сердца невелики (тахикардия нивелируется брадикардией), однако в больших дозах наблюдается тахикардия, а иногда аритмии;
- сосуды: миотропный спазмолитический эффект на гладкую мускулатуру сосудов (периферический компонент) и стимуляция сосудодвигательного центра (центральный компонент). На разные сосудистые области кофеин может оказывать разное влияние: коронарные сосуды (особенно на фоне увеличенного сосудистого выброса) чаще расширяются, а мозговые – тонизируются (используется при мигрени);

Фармакодинамические эффекты кофеина

- гладкая мускулатура внутренних органов (bronхи, желчевыводящие пути и др.): миотропное спазмолитическое действие;
- скелетные мышцы: стимулирующее (центральное и периферическое) действие;
- артериальное давление: зависит от кардиотропных и сосудистых эффектов кофеина – при исходном нормальном уровне оно или не изменяется или незначительно увеличивается; на фоне гипотензии артериальное давление повышается (нормализуется);
- основной обмен: стимулирует гликогенолиз (гипергликемия), повышает липолиз (увеличивается уровень свободных жирных кислот в плазме); в больших дозах стимулирует выброс адреналина из надпочечников;
- секрецию желез: кофеин стимулирует секреторную активность желез желудка;
- диурез: повышает диурез за счет уменьшения реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах и увеличения клубочковой фильтрации

Побочные эффекты

- тошнота, рвота, беспокойство, бессонница, тахикардия, тахиаритмии
 - **Теизм** – маловыраженная психическая зависимость при длительном применении вещества.
- **Показания к применению:** мигрень, легкая степень гипотензии. Он входит в состав многих комбинированных препаратов – цитрамон, кофетамин и др

Сиднокарб (мезокарб)

- психостимулирующий эффект развивается постепенно и сохраняется длительное время;
- не характерно развитие эйфории и двигательного возбуждения;
- не характерно развитие выраженного периферического симпатомиметического действия;
- при передозировке возможны возбуждение, беспокойство, бессонница;
- показания к применению: астенический синдром, алкогольная депрессия;
- не следует применять в вечернее время в связи с возможным нарушением сна.

Аналептики

- Прямое стимулирующее влияние на дыхательный и сосудодвигательный центры
 - Повышение ЧДД, повышение АД и ЧСС
- **Бемегрид**
- Кордиамин (никетамид)
 - Дополнительно – стимулирование хеморецепторов каротидного синуса
- **Камфора**
- **Кофеин и кофеин-бензоат натрия**
 - Дополнительно – стимулирование коры больших полушарий
- **Применение**
 - Ослабление угнетающего влияния средств для наркоза на дыхательный центр
 - Лечение отравлений легкой степени, при лечении тяжелых отравлений противопоказаны
- **Побочные эффекты**
 - Тонико-клонические судороги – дозозависимый эффект

Аналептики

- Рефлекторное действие
 - Стимуляция хеморецепторов каротидного синуса
- Н-холиномиметики
 1. Цитизин
 2. Лобелин
- Не эффективны при угнетении дыхания во время наркоза – т.к. общие анестетики нарушают рефлекторную возбудимость дыхательного центра



**БЛАГОДАРЮ
ЗА
ВНИМАНИЕ!**