

**ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА-1.
НЕЙРОЛЕПТИКИ. ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ.
СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА.**

Психотропные средства (psyche – душа, дух, сознание; tropos - направление) избирательно регулируют психические функции (эмоциональное состояние, мотивации поведения, познавательную сферу, мышление, память и психомоторную активность). Применяют для лечения психозов, неврозов, депрессий, при отставании умственного развития, а также для уменьшения тревоги, эмоционального напряжения и утомления.

ПС принимает 30% взрослого населения развитых стран.

До появления ПС для купирования психозов применяли растительные препараты из красавки, белены, опия, бромиды, хлористый кальций в/в, наркотический сон, соли лития, антигистаминные средства, электросудорожную, инсулинокоматозную терапию и психохирургию.

Значение ПС в современной медицине:

- содержание пациентов в психиатрических клиниках стало приближаться к общемедицинским нормам,
- стало возможным лечение во внебольничных условиях,
- больные смогли вернуться к трудовой деятельности,
- изменилась клиническая картина и течение психических заболеваний (редуцированные, маскированные, атипичные формы).

Классификация психотропных средств

1. Психолептики – препараты преимущественно угнетающего типа действия:

- нейролептики;
- транквилизаторы или анксиолитики;
- седативные средства;

к этой группе условно можно отнести гипнотики.

2. Психоаналептики – препараты, стимулирующего действия:

- психостимуляторы;
- антидепрессанты или тимоаналептики;
- нейрометаболические стимуляторы или ноотропные средства.

3. Тимоизолептики или нормотимики средства, выравнивающие настроение

- соли лития;
- соли вальпроевой кислоты.

4. Психодислептики =галлюциногены=психозомиметики=психоделические средства – нарушают, искажают течение психических процессов.

Психодислептики:

Вызывают спонтанную, неуправляемую, не связанную с внешними раздражителями психопатологическую продукцию с дезорганизацией психики до степени психоза. Отдельные ПД вызывают эйфорию, изменение сознания, восприятия, мышления, вести к формированию пристрастия. Особенностью является то, что эйфорический эффект меньше, больше расстройства сознания, мышления («Наркомании» Пятницкая).

- ЛСД-25;
- мескалин (пейотель), полученный из кактусов;
- псилоцибин, получен из некоторых грибов;
- каннабис – конопля индийская (гашиш, марихуана);
- семена ипомеи; мускатный орех;
- ЛВНД – летучие вещества наркотического действия: растворители, клеи, ацетон, перхлорэтилен, трихлорэтан, 4-х хлористый С, толуол, бензины,
- ЛС - атропин, морфин, циклодол, кетамин.

Гашиш пытались применять в древнем Китае как анестетик; в 19 в. как успокаивающее и обезболивающее; 40-х годах 20 в. для лечения депрессии. ЛСД-25 пробовали лечить вялые психозы, сейчас препарат запрещен даже для лабораторных исследований. **ПД могут применяться для воспроизведения экспериментальных психозов в экспериментальной медицине, с военными и криминальными целями.**

НЕЙРОЛЕПТИКИ или АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ средства (НЛ) – ПС (психолептики), обладающие антипсихотической активностью, т.е. эффективны при психозах, купируют бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение.

Историческая справка.

- Первый нейролептик – хлорпромазин - синтезирован в 1952 г. химиком Шарпантье по заданию хирурга Анри Мари Лабори. В том же году Жан Делей успешно применил ХП для лечения юноши с диагнозом шизофрении, а затем совместно с Пьером Деникером начали широкое применение у психиатрических больных в Париже, совершив «революцию в психиатрии», которая охватила всю Европу.
- В России ХП (аминазин) синтезирован в 1955 году в химико-фармацевтическом институте и изучен акад. М.Д. Машковским.
- 1959 г. – синтезирован мощный антипсихотик галоперидол;
- 1966 г. – сульпирид;
- 1968 г. – атипичный нейролептик клозапин;
- 1980-1990 гг. – в медицинскую практику введены НЛ, не вызывающие экстрапирамидных расстройств.
- В 2000 году Арвид Карлсон удостоен Нобелевской премии за разработку в 1960-е годы дофаминергической концепции патогенеза шизофрении и антипсихотического действия НЛ.

Классификация и сравнительная характеристика НЛ

Химическая структура	Препараты	Особенность действия
<p>1. Производные фенотиазина:</p> <p>- с алифатическим радикалом</p> <p>- с пиперазиновым радикалом</p> <p>- с пиперидиновым радикалом</p>	<p>Аминазин (хлорпромазин), тизерцин (левомепромазин), пропазин (промазин)</p> <p>Этаперазин, трифтазин, метеразин, флуфеназин (модитен), мажептил, Метофеназат (френолон),</p> <p>Тиоридазин (сонапакс), перициазин (неулептил)</p>	<p>умеренное АП действие сочетается с седативным, D2, D3- Бл, α-АБ, М-ХБ, Н1-Бл, 5-НТ2а- бл, ЭПР, Т.- болеутоляющее.</p> <p>Мощное АП (D2Бл), активирующее, противорвотное, умеренное α-АБ, М-ХБ, Н1-Бл, 5-НТ2а антидепрессивное, ЭПР; френолон реже вызывает ЭПР.</p> <p>D2, α-АБ, М-ХБ, Н1-Бл, 5-НТ2а, корректоры поведения, Умеренное АП, реже ЭПР, седативное и противотревожное действие.</p>
2. Производные бутирофенона	Галоперидол, дроперидол, бенперидол, трифлуперидол	D2-бл, α-АБ, 5-НТ2а-бл. АП действие и ЭПР сильнее, чем у А, мало влияет на ВНС. Д.-АП короткого действия, используют для нейролептанальгезии.
3. Производные тиоксанта	Тиотиксен, хлорпротиксен	D1-бл, 2, α-АБ, М-ХБ, 5-НТ2а-бл. Умеренные АП и ЭПР, антидепрессивное действие.
4. Производные индола	Карбидин, резерпин	К. - Умеренный АП, не вызывает заторможенность, редко ЭПР, снимает влечение к алкоголю, Р.-симпатолитик,
5. Производные дибензодиазепина	Клозапин (лепонекс)	D4-бл, Н1-Бл, 5-НТ2а-бл, сильный АП, седативное умеренное α-АБ и М-ХБ, Н1-БЛ действие, не вызывает ЭПР. Вызывает агранулоцитоз, гипотензию.
6. Препараты разных химических групп	Флуспирилен (ИМАП), пимозид (Орап), семап Рisperидон, сульпирид (эглонил), зуклопентиксол	С.- АП с антидепрессивным, активирующим, противорвотным, гастропротекторным действием, повышает АД, редко ЭПР.

Фармакодинамика аминазина (входит в перечень жизненно важных препаратов).

- Влияет на ЦНС,
- вегетативную иннервацию,
- внутренние органы,
- обмен веществ.

Большинство эффектов А. связаны с блокадой ДР в различных отделах мозга. Особенности спектра действия отдельных НЛ определяются их различиями действия на разные типы ДР (D1- D5).

Для организации психической деятельности большое значение имеют дофаминергические синапсы головного мозга. Функционируют несколько дофаминергических проводящих путей:

- **Нигростриарная система** – аксоны черной субстанции среднего мозга, образующие синапсы в полосатом теле; содержит 80% дофамина, регулирует поступление информации в кору больших полушарий и моторику;
- **Мезолимбическая система** – путь от среднего мозга к лимбической системе, регулирует эмоционально-мотивационное реагирование;
- **Мезокортикальная система** – проекция от среднего мозга к коре лобной доли, участвует в формировании адекватного поведения, индивидуальных поведенческих программ и плана действий;
- **Тубероинфундибулярная система** – проекция от гипоталамуса к гипофиз, контролирует секрецию пролактина и гормона роста.
- Рецепторы дофамина находятся также в **триггерной зоне рвотного центра**. Их возбуждение вызывает рвоту.

Психозы возникают при нарушении деятельности nigrostriarной, мезолимбической и мезокортикальной систем. Дофаминергических синапсах увеличивается выброс дофамина, снижается его нейрональный захват и окисление в НА. Нарушается селекция информации, направляемой в кору, происходит наводнение сознания второстепенной информацией с расстройством адекватного реагирования, внимания и восприятия (в норме роstralные ядра базального ганглия пропускают в кору существенную информацию и уменьшают прохождения второстепенной). Накопление Д. В вентральных ядрах хвостатого ядра приводит к двигательным

Влияние аминазина на ЦНС.

- Наиболее важным, клинически ценным и уникальным эффектом НЛ является **антипсихотический эффект**, который проявляется в устранении продуктивной симптоматики психозов – бреда и галлюцинаций, а также психомоторного возбуждения, стереотипии (повторение однообразных движений).

Механизм антипсихотического эффекта НЛ обусловлен

- блокадой D-2, α -АР в мезолимбической системе по принципу конкурентного антагонизма с Д (для клинического улучшения необходима блокада 70% ДР);
- серотониновых - 5-НТ2а – Р, ослабляет дефицитарную симптоматику психозов, агрессивность, депрессию, улучшает познавательные функции и медленноволновой сон. Блокада 5-НТ2с – вызывает противотревожный эффект, повышает аппетит; 5-НТ1 – усиливает антипсихотическое действие, уменьшает депрессивные и ЭПР;
- понижением концентрации D, НА, С в ЦНС, что связано с нарушением выхода, обратного нейронального захвата и ускорением распада катехоламинов;
- замедляются обменные процессы в ЦНС и энергообеспечение процессов возбуждения;
- В результате уменьшается поток возбуждающих импульсов к сенсорным, ассоциативным, моторным полям коры. Восстанавливается баланс между отдельными центрами промежуточного мозга, нарушенный при психозах.

NB!!! По механизму обратной связи в ответ на блокаду D-Р повышается синтез Д, что ведет к деблокированию D-Р и развитию дискинезий, гипертермии, психоза.

2. Психоседативный, проявляется в устранении страха, тревоги, напряжения. Связан с влиянием на лимбическую систему, гипоталамус, ретикулярную формацию. А. снижает чувствительность нейронов восходящей части ретикулярной формации к НА, блокирует АР и ДР тем самым препятствуют передаче импульсов с афферентных путей на ретикулярную формацию.

Эффект расценивается как благоприятный, если у больного имеются признаки возбуждения. При длительном применении – депрессия, вялость, заторможенность, снижение поведенческих мотиваций, подавление воли, снижение интеллектуальной деятельности, скорости мыслительных процессов, памяти, замедление речи и реакций, эмоциональной уплощенность.

3. Снотворный, вызывает поверхностный, легко прерываемый сон. Возникает благодаря влиянию на восходящую часть (активирующую) ретикулярной формации и уменьшением возбуждающего действия на кору головного мозга.

4. Мышечно-расслабляющее действие.

- влияет на базальные ядра, нарушая супраспинальную регуляцию мышечного тонуса, на нейроны спинного мозга действия не оказывает;
- снижает двигательную инициативу;
- устраняет активирующее влияние ретикулярной формации на полисинаптические рефлексy.

Чаще является нежелательным побочным эффектом, т.к. больные испытывают мышечную слабость, что затрудняет совершение активных движений.

5. Гипотермия. А. понижает как нормальную, так и повышенную температура тела. Особенно эффективно при физическом охлаждении.

- Влияет на АР и СР рецепторы в гипоталамусе и гипофизе.
- В результате *понижается теплопродукция* за счет снижения основного обмена и двигательной активности, а также
- *повышается теплоотдача* за счет расширения сосудов.

Применяется для понижения температуры тела – гибернации - во время операций; при гипертермии как жаропонижающее, если прочие лекарственные средства неэффективны, в сочетании с физическими методами охлаждения.

6. Противорвотное действие. А. блокирует D-2 рецепторы пусковой зоны рвотного центра на дне 4 желудочка (хеморецепторы триггер-зоны).

Применение: купирование рвоты, связанной с действием химических факторов, например, при лечении противоопухолевыми средствами, применении морфина и апоморфина, при лучевой болезни. Не эффективны при кинетозах.

7. Противоикотное действие применяется при икоте (опухоль спинного мозга).

8. Потенцирует действие всех средств угнетающих ЦНС. Применяются для премедикации наркоза, в составе «литических» коктейлей для понижения температуры (с ННА и противогистаминными средствами), нейролептанальгезии (с фентанилом). Сочетание с алкоголем чревато развитием комы.

9. Гипотензивный эффект по ортостатическому типу:

- центральное и периферическое альфа-адреноблокирующее действие;
- прямое спазмолитическое;
- понижает ССС, но может рефлекторно повышать ЧСС;
- эффект сильный, трудноуправляемый, через несколько недель привыкание;
- искажает прессорное действие адреналина.

Для повышения АД при гипотензии, вызванной А. используют ангиотензинамид.

10. М-холиноблокирующее действие может быть

- центральным и ведет к снижению памяти, ослаблению ЭПР;
- периферическим, в результате снижается секреция и тонус гладкой мускулатуры ЖКТ, МПС, вызывая запоры, затруднение эвакуации мочи, мидриаз, повышение внутриглазного давления, снижение остроты зрения.

11. Экстапирамидные расстройства или лекарственный паркинсонизм: связано с блокадой D2 рецепторов в неостриатуме (черной субстанции) в результате происходит растормаживание стриопалидарной системы.

- тремор рук,
- ригидность,
- Акинезия.

Типичное осложнение большинства НЛ, за исключением клозапина, в небольшой степени экстрапирамидные расстройства вызывают неуплепил, рисперидон, сульпирид.

NB!!! Устраняется М-холиноблокаторами центрального действия (амизил, циклодол), но не дофаминомиметиками!

12. Прочие эффекты. А. обладает

- противоаритмическим,
- противовоспалительным,
- антигистаминным,
- местнораздражающим действием, переходящим в местноанестезирующее.
- **Снижает влечение** к алкоголю и наркотическим средствам, используют для лечения зависимости в период абстиненции. При наркотическом или алкогольном опьянении не применяют, опасаясь угнетения дыхания.

А. пристрастия не вызывает, но может быть **привыкание.**

Особенности действия НЛ у детей.

-

Нежелательные побочные эффекты и осложнения НЛ.

Бывают в 2-3 раза чаще у женщин, чем у мужчин.

Нейровегетативные:

- Гипотензия, в т.ч. ортостатический коллапс, тахикардия. Нарушение внутрижелудочковой и АВ проводимости.
- Диспептические явления (раздражающее действие на ЖКТ), гиперсаливация.
- Запор, сухость во рту, расстройства глотания. Повышение ВГД, мидриаз, паралич аккомодации. Задержка мочи.

Психические и неврологические:

- Аффективные состояния (плохое самочувствие, дурашливость, плаксивость), синдром «беспокойных ног» - тасикинезия.
- Депрессия, вялость, сонливость, заторможенность. Психотические расстройства.
- Экстрапирамидные расстройства (лекарственный паркинсонизм)

Эндокринные:

- Ожирение,
- стертый сахарный диабет (угнетение функции поджелудочной железы),
- расстройства менструального цикла, увеличение молочных желез и гинекомастия, нарушение сексуальной функции. Это – результат блокады D2 рецепторов в гипоталамусе и изменение секреции гонадотропных гормонов, увеличение секреции пролактина. Для уменьшения этих явлений назначают парлодел.

Аллергические реакции (часто).

Токсические реакции:

- Атрофия зрительного нерва, нарушение цветовосприятия - синдром «фиолетовых людей», пигментация радужки, снижение остроты зрения.
- Дерматит, фотосенсибилизация.
- Лейкопения, агранулоцитоз (опасен клозапин), тромбофлебит.
- холестаза, гепатотоксичность.

Злокачественный нейролептический синдром – возникает при введении высоких доз галоперидола, характеризуется развитием акинето-ригидного симптомокомплекса, снижением давления, тахикардией, гипергидрозом, тахипноэ, лихорадкой, цианозом, ДВС, в тяжелых случаях через 5-6 дней - кома. Летальность 70%. Хорошую эффективность показал дантролен.

Ранние и поздние дискинезии. Хореоидный синдром (терминальный гиперкинез, дрожание нижней губы - “синдром кролика”, раскачивание туловища) после длительного лечения НЛ, сохраняется до 7 лет.

Пароксизмальные дискинезии (спастическая кривошея, тризм, насильственное высовывание языка), длится 20-40 мин. Для коррекции - димедрол, диазепам, хлористый кальций, кофеин. Акатизия - неусидчивость, потребность изменить позу, синдром «беспокойных ног». для коррекции – диазепам.

Судороги.

Тератогенное действие.

Показания к применению.

- острые и хронические психозы (при шизофрении, органические, интоксикационные, старческие);
- синдромы психомоторного возбуждения (маниакального);
- злокачественная гипертермия и гибернация;
- рвота и неукротимая икота;
- тяжелая инсомния;
- премедикация;
- нейролептаналгезия;
- пилороспазм у новорожденных;

1 и 2 пп. составляют 80-90% случаев применения НЛ.

Противопоказания:

- индивидуальная непереносимость,
- агранулоцитоз в анамнезе,
- ЗУГ,
- аденома предстательной железы,
- паркинсонизм, аллергия,
- тяжелые нарушения функции почек, печени, сердца,
- интоксикация веществами, угнетающими ЦНС,
- коматозное состояние,
- беременность, лактация.

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ (атарактики, анксиолитики)

Tranquillare-успокаивать, делать безмятежным;

Ataraxia- невозмутимость, спокойствие;

Anxius-тревожный, полный боязни, охваченный страхом.

Транквилизаторы (анксиолитики, атарактики) - это психолептики,

- **устраняющие чувство страха,**
- **тревоги,**
- **эмоционального напряжения,**
- **повышают устойчивость к стрессу,**
- **улучшают адаптацию в конфликтных и экстремальных ситуациях,**
- **придают больным с неврозом выдержку, самообладание, упорядочивают поведение.**

Один из самых популярных классов ЛС, 90% людей в развитых странах эпизодически принимают Т., 20% – постоянно.

При патологически тревожных состояниях уменьшается активность ГАМК-ергической тормозной системы префронтальной коры, снижена плотность БД-рецепторов, предпочтение отдается информации с потенциальной угрозой.

За последние 10 лет количество пациентов с невротическими расстройствами в возрасте от 16 до 20 лет повысилось с 1 до 13 %, среди женщин с 59% до 81%.

Клинически выделяют следующие формы невротических состояний:

- **неврастеническую,**
- **обсессивно-фобическую (обсессия - произвольное, непреодолимое возникновение неприятных мыслей, представлений, воспоминаний, сомнений, страхов, влечений при сохранении критического отношения к ним; фобия - навязчивая, непреодолимая боязнь предметов, действий, поступков, ситуаций);**
- **истерическую,**
- **ипохондрическую (болезненная мнительность с навязчивой идеей болезни и неприятными ощущениями в различных областях тела, опасения за свое здоровье с обостренным самонаблюдением).**

Историческая справка.

Термином «транквилизатор» американский психиатр Бенджамин Раш назвал в 1810 году сконструированное им деревянное смирительное кресло.

Спустя 150 лет этим термин стали использовать для обозначения нового класса ЛС.

Первый транквилизатор - хлордиазепоксид - создан группой исследователей фирмы Roche Laboratories под руководством I. Sternbach в конце 1950-х годов.

В настоящее время в медицинской практике используется около 100 препаратов.

Бензодиазепиновые рецепторы открыты Мюллером в 1978 году.

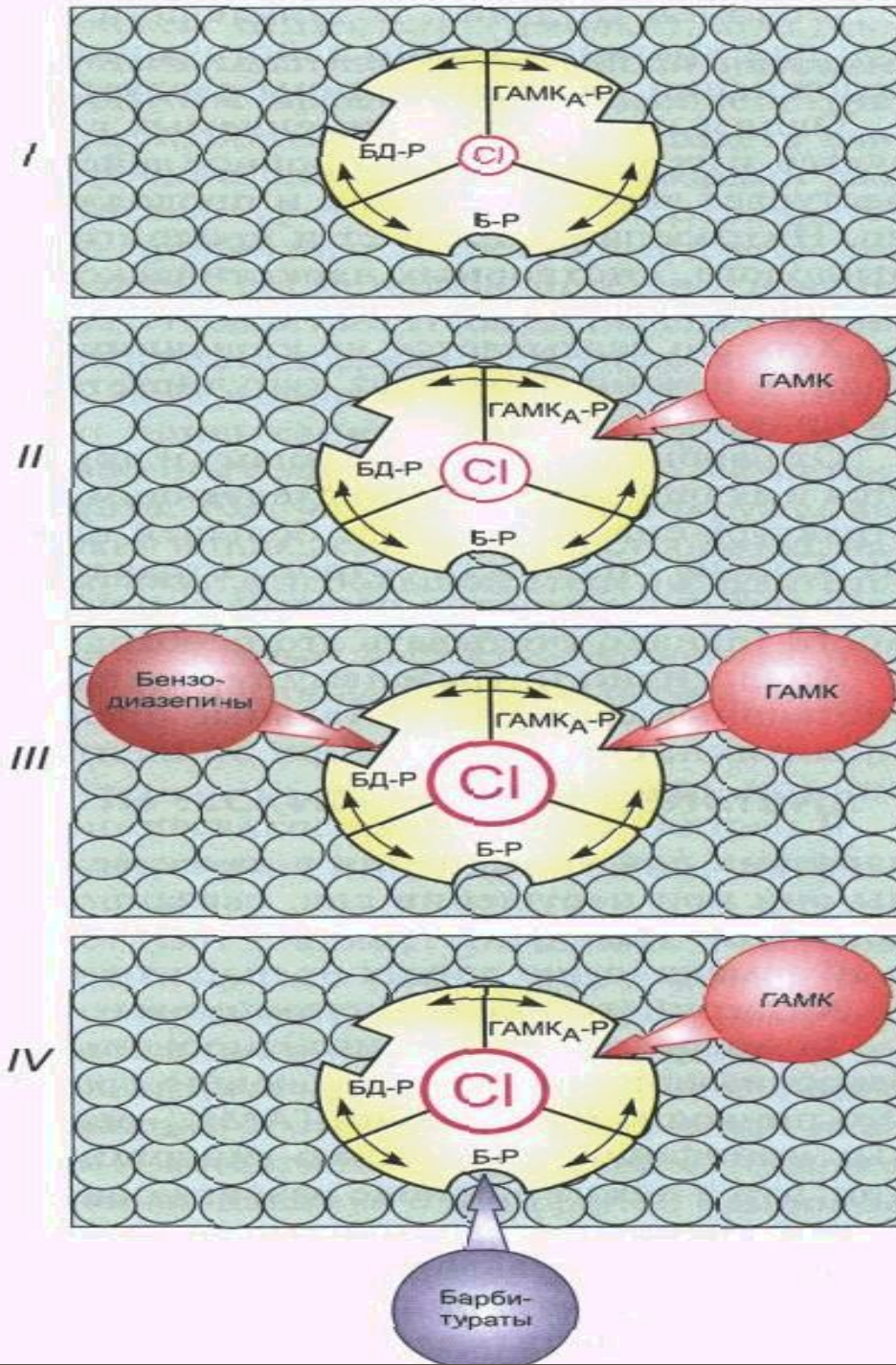
Группа	препараты
Производные бензодиазепина - агонисты бензодиазепиновых рецепторов	<p>А. длительного действия 24-48 час Хлордиазепоксид (хлосепид, элениум) диазепам (седуксен, реланиум, сибазон, валиум) феназепам</p> <p>Б. Средней продолжительности 6-12 час. <u>медазепам (мезапам, рудотель)</u> <u>дикалий клоразепат (транксен)</u> оксазепам (тазепам, нозепам) лоразепам темазепам</p> <p>В. Короткого действия до 6 часов Мидазолам (дормикум)</p>
Производные пропандиола	мепротан (мепробамат)
Производные дифенилметана	амизил
Производные ГАМК	Фенибут
Производные оксазина	<u>триоксазин</u>
Разного химического строения	<u>Мебикар, грандаксин (тофизопам)</u> оксилидин буспирон

Основные эффекты	применение
<p>1. Анксиолитическое действие - противотревожное, снижение страха – антифобическое, транквилизирующее.</p> <p>Седативное или успокаивающее действие: устраняют эмоциональное напряжение. Снижают внимание, вызывают заторможенность, способствуют развитию депрессии.*</p>	<p><i>неврозы, неврозоподобное состояние, ситуационно тревожное состояние</i></p>
<p>2. Снотворное действие – способствуют наступлению сна, реже пробуждения, не нарушая фазовой структуры. Сонливость, вялость</p>	<p><i>инсомния невротического типа</i></p>
<p>3. Мышечно-расслабляющее действие прямо влияют на мотонейроны спинного мозга и супраспинальную регуляцию мышечного тонуса. Являются центральными миорелаксантами. Вызывают миастению, затруднение ходьбы, падения. Через 5-7 дней привыкание, для профилактики – начинать лечение с низких доз.</p>	<p><i>заболевания, сопровождающиеся повышением мышечного тонуса</i></p>
<p>4. Противосудорожное действие (усиливают торможение в гиппокампе, мозжечке и спинном мозге).</p>	<p><i>симптоматические судороги, эп. статус (в/в диазепам)</i></p>
<p>5. Вегетостабилизирующее действие</p>	<p><i>Предупреждают обострение заболеваний, провоцируемых стрессом: аритмии, АГ, ЯБЖ и ДПК, ИБС, климакс.</i></p>
<p>6. Потенцируют действие средств, угнетающих ЦНС</p>	<p><i>премедикация, атаралгезия</i></p>
<p>7. Снижение памяти, снижение выделения вазопрессина, окситоцина и АКТГ.</p>	<p><i>ослабление негативных воспоминаний</i></p>
<p>8. При повторном применении привыкание (через 1-2 мес.), для предупреждения следует назначать с перерывами, психическая и физическая зависимость, развивается после 4 недель лечения.</p>	

* на фоне терапии дневными транквилизаторами, у больных неврозом наблюдается активизирующее действие (улучшается настроение, память, внимание, критическая оценка ситуаций, усиливаются мотивации, появляется бодрость, инициатива, способность сосредотачиваться на умственном труде, уменьшается мнительность, легче принимаются решения).

NB!!! Активизирующее действие не имеет ничего общего с действием ПС.

Механизм действия



БД взаимодействуют с бензодиазепиновыми рецепторами, которые являются частью гликопротеинового макромолекулярного барбитурат-бензодиазепин-ГАМК-ергического рецепторного комплекса, связанного с ионофором хлора. Это пентамер, состоящий из 14 субъединиц (6-α, 3-β, 3-γ, 2-δ). Участок связывания БД лигандов локализован во внеклеточном домене α1-субъединицы, сигнал на активный центр ГАМК-а рецептора передается с помощью γ2-субъединицы.

В результате аллостерического взаимодействия с рецептором повышается аффинитет ГАМК к ГАМК-А рецепторам и развивается ГАМК-миметический тормозной эффект. Хлорные каналы чаще открываются и ионы хлора поступают в клетку, вызывая гиперполяризацию мембраны нейрона. В результате чувствительность нервных клеток в коре больших полушарий, гиппокампе, полосатом теле, таламусе, гипоталамусе, ретикулярной формации, мозжечке и спинном мозге снижается.

Буспирон не взаимодействует ББДГАМК-РК, агонист 5-НТ1а-Р СТ, в результате снижается активность нейронов ядра шва и лимбической системы и наступает противотревожное действие. Является агогистом-антанонистом Д2 рецепторов, увеличивает оборот Д. Не вызывает седативного эффекта и зависимости.

Нежелательные побочные эффекты и осложнения.

- Сонливость, снижение внимания, памяти, головокружения, головная боль;
- Мышечная слабость;
- Депрессия;
- **Тератогенное действие** (расщелина губы и неба, угнетение дыхания и гипотония у плода) ;
- Снижение полового влечения, потенции и нарушение менструального цикла;
- Диспептические явления (тошнота),
- аллергия;
- гипотония;
- *зависимость, больной теряет способность адекватно реагировать и преодолевать конфликтные ситуации, что вызывает страх, чувство неполноценности и желание продолжать прием Т., затем необходимый для снятия абстиненции (беспокойство, ажитация, вегетативные нарушения, головная боль, тошнота, тремор, судороги, делирий). Абстиненция возникает через 1-10 дней после резкого прекращения приема препарата и продолжается несколько недель.*
- **Парадоксальные реакции;**
- **Острое отравление.**

Специфическим **антагонистом** бензодиазепинов является **флумазенил** - блокирует бензодиазепиновые рецепторы и уменьшает выраженность большинства центральных эффектов транквилизаторов. Применяют при отравлении и для устранения остаточных эффектов бензодиазепинов. Бензодиазепины уменьшают действие антидепрессантов ингибиторов МАО, стрихнина, коразола.

Острое и хроническое отравления чаще возникает при использовании барбитуратов и бензодиазепинов. Острое отравление возможно при суицидальных попытках и непреднамеренном отравлении при явлении лекарственного автоматизма. Наиболее «популярными» до в первой половине 20 века были барбитураты (20-25%, поступивших в центр по лечению отравлений, 3% смертей от интоксикаций). В настоящее время они «уступили» место БД в связи с их доступностью и широким применением. Смертельные исходы нечасты и наступают при комбинации с этанолом, АД, НЛ. Симптомы острого отравления ББ наступают при употреблении 10-кратных разовых ТД у взрослых (от 2,0-5,0 до 20,0-22,0). У детей 1-3 лет интоксикация с летальным исходом может наступить от 1-кратной ТД взрослых.

Симптомы отравления связаны с угнетением ЦНС.

При *легких формах интоксикации* ББ возникает **сонливость и снижение рефлексов**, БД - **оглушение**.

При **тяжелом отравлении** наступает

- глубокий сон, переходящий в кому, сознание отсутствует,
- исчезают рефлексy (сужожильные, роговичный, зрачковый),
- снижается чувствительность, мышечный тонус,
- снижается объем дыхания (угнетение ДЦ) и АД (ББ - угнетение СДЦ, ганглиоблокирующее, миотропное сосудорасширяющее действие, снижение МОС).
- нарушается функция почек, развивается гипоксия, дыхательный и метаболический ацидоз.
- снижается температура тела, иммунитет, легко возникает бронхопневмония, инфицирование мочевого пузыря при его катетеризации, трофические поражения кожи.

После ликвидации симптомов острого отравления БД – длительные нарушения ЦНС (когнитивных функций) и ВНС, печени, почек, иммунной системы.

Симптомы хронического отравления: апатия, сонливость, слабость, нарушение равновесия, головокружение, нечленораздельная речь, галлюцинации, судороги, психомоторное возбуждение.

МЕРЫ ПОМОЩИ.

1. **Удаление невсосавшегося яда** (промывание желудка, адсорбенты (1 г акт. угля адсорбирует 300-350 мг ББ, солевые слабительные).
2. **Уменьшение концентрации яда в организме** (ББ - форсированный диурез с использованием растворов электролитов и петлевых или осмотических диуретиков, гемодиализ- повышает элиминацию в 45-50 раз, перитонеальный диализ, гемосорбция).
3. **Мероприятия, направленные на поддержание жизненно важных функций: дыхания** - проведение ИВЛ и кислородотерапии, поддержание АД и работы сердца (адреномиметики, ангиотензин, сердечные гликозиды).
4. **Восстановление кислотно-щелочного баланса** – введение щелочных растворов (ускоряют элиминацию ББ-слабых кислот в 8-10 раз), переливание крови и кровезаменителей).
5. **Введение фармакологических антагонистов.**
Фармакологическим антагонистом анксиолитиков, а является **флумазенил** (1,5 мг титрованными порциями после стабилизации состояния).
Флумазенил закрывает БД часть ГАМК-ергического комплекса.
6. Для уменьшения нарушений когнитивных функций – **пирацетам**.

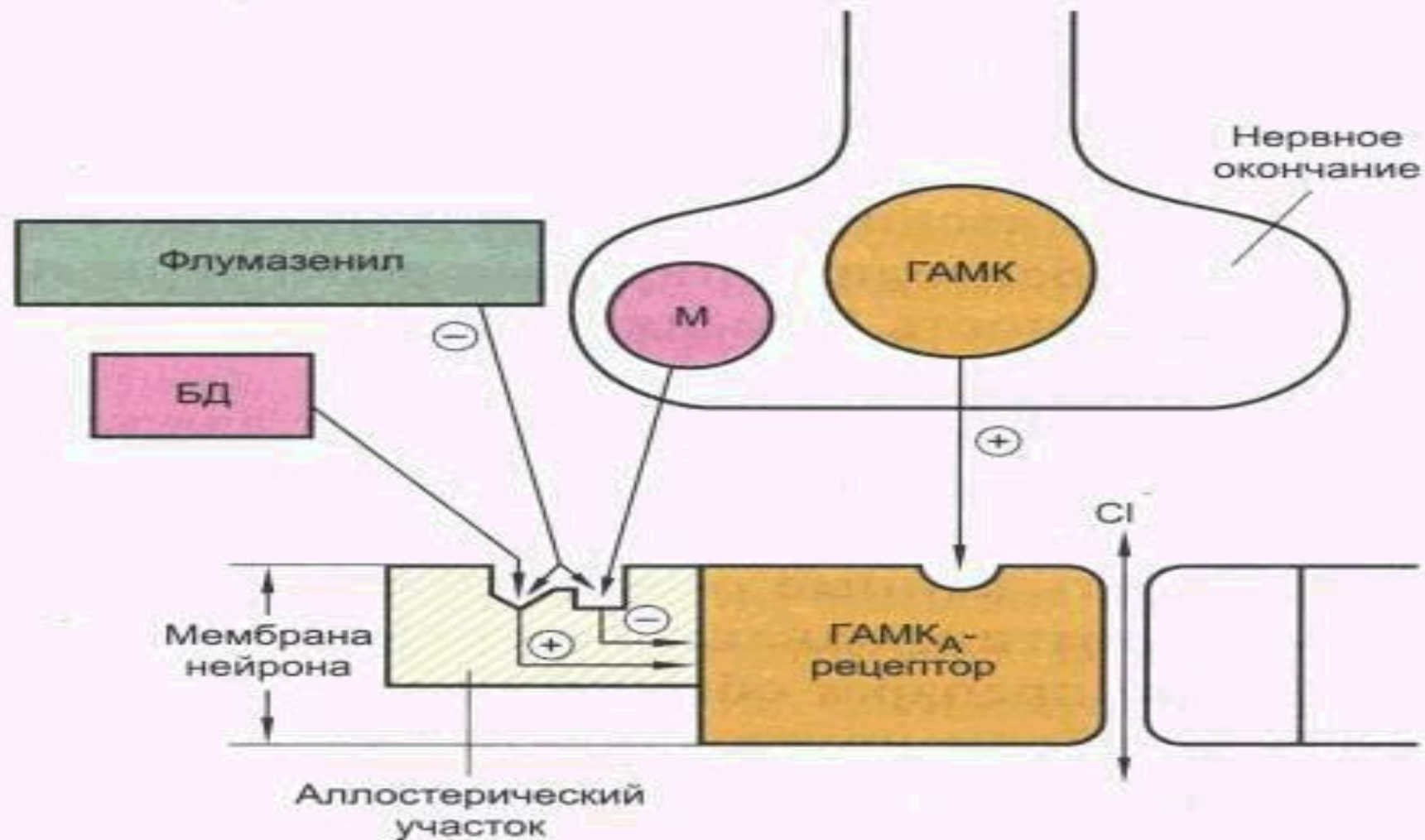


Рис. 11.3. Локализация действия модуляторов ГАМК_A-рецепторов и их антагониста флумазенила. БД – бензодиазепиновое соединение с ГАМК-миметической активностью; М – эндогенный модулятор (типа DBI: Diazepam binding inhibitor – ингибитор связывания диазепам). Плюс – стимулирующее (активирующее) действие, минус – угнетающее.

Противопоказания к применению ТР:

- ***в амбулаторной практике лицам, занимающимся операторской и интеллектуальной деятельностью,***
- ***при миастении,***
- ***нарушении дыхания во сне,***
- ***беременности, грудном вскармливании,***
- ***тяжелых заболеваниях печени и почек,***
- ***глаукоме.***

Сравнительная характеристика транквилизаторов.

Хлордиазепоксид - уступает по силе диазепаму, сильное антифобическое средство.

Диазепам - стимулирующее и седативное действие, мощное противосудорожное действие, умеренное миастеническое.

Феназепам, Лоразепам мощные транквилизаторы с сильным седативным, снотворным, п/судорожным действием.

Оксазепам – транквилизатор мягкого действия, слабое седативное, мышечно-расслабляющее действие.

Мидазолам выраженное седативное, снотворное, слабое антиэвротическое, значительное седативное, мышечнорасслабляющее действие.

Амизил обладает М-ХБ, противокашлевым спазмолитическим, противогистаминным, местноанестезирующим, антисеротониновым действиями, применяют при паркинсонизме

Фенибут - транквилизирующее, седативное, мышечнорасслабляющее, ноотропное противогиперкинетическое. Эффективен при укачивании, заикании, тиках, паркинсонизме. Быстро наступает привыкание.

Оксилидин – умеренное транквилизирующее, седативное, легкое снотворное, ганглиоблокирующее, Абл, вызывает понижение АД, улучшает мозговой кровоток, не снижает тонус мышц, малотоксичен, в высоких дозах - чувство опьянения.

Триоксазин - «дневной транквилизатор» активирующее действие, повышение настроения без сонливости и заторможенности.

Мебикар- «дневной транквилизатор», хорошее антиэвротическое действие нет снотворного действия, мышечного расслабления, понижает влечение к табаку, понижает АД, вызывает аналгезию.

Грандаксин (тофизопам) - «дневной транквилизатор», хорошее а/эвротическое, а/депрессивное, психоэнергизирующее, не вызывает сонливости, вялости, мышечной слабости и противосудорожного действия.

Буспирон – недиазепиновый препарат, агонист серотониновых и дофаминовых рецепторов, снижает активность нейронов ядра шва, нет седативного, мышечно-расслабляющего, противосудорожного действия. Эффект развивается в течение 1-2 недель В высоких дозах экстрапирамидные расстройства.

Отличия транквилизаторов и нейролептиков.

У транквилизаторов отсутствует

- антипсихотический эффект,
- не вызывают ЭПР,
- не влияют на α -АР, М-ХР (исключение: амизил).

Транквилизаторы вызывают

- пристрастие,
- оказывают противосудорожное действие,
- влияют на мотонейроны спинного мозга.

СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА - это средства, оказывающие успокаивающее действие (sedativa-успокаивать), уменьшают психоэмоциональное напряжение, повышенную чувствительность к внешним раздражителям и связанные с этим проявления вегетативной дисфункции, нарушения сна.

Классификация.

1.Бромиды: бромид калия, бромид натрия, бромкамфора;

2.Магния сульфат;

3.Растительные препараты;

- *из корневища кава-кава,*
- *шишек хмеля обыкновенного* (оказывает снотворное, противовоспалительное, спазмолитическое, анальгезирующее действие при цистите),
- *травы пустырника* (антиаритмическое, инотропное, гипотензивное действие),
- *листья мяты перечной* (оказывает спазмолитическое, гепатопротекторное, анестезирующее, ветрогонное, желчегонное, противорвотное, антисептическое действие),
- *душицы обыкновенной* (стимулирует мышцы ЖКТ и матки),
- *пассифлоры, пиона* (противосудорожное действие),
- корневищ с корнями *валерианы* (спазмолитическое действие),
- синюхи голубой.

Имеют поливалентное действие, **эффективная лекарственная форма -настой, чай.**

4.Комбинированные препараты: Пассит, персен, Корвалол (бромизовалерионат, фенобарбитал, масло мяты и хмеля)=валокордин, валоседан, капли Зеленина, микстура Бехтерева (кодеин, натрия бромид, горичвет весенний), беллатаминал, беллоид и другие.

5.Из других фармакологических групп: барбитураты, бромизовал, валидол.

Механизм седативного действия

бромиды усиливают процессы

- торможения в коре головного мозга,
- концентрации и ограничивает разлитое торможение,
- дифференцировки.

Действие бромидов зависит от типа высшей нервной деятельности и состояния НС.

Для больных со слабым типом ВНД для достижения одного и того же эффекта требуется меньшая доза, чем для больного с сильным типом ВНД. Отчетливо проявляется действие бромидов на фоне неврозов.

Бромиды, препараты валерианы, пиона, пассифлоры, пустырника, магния сульфат обладают **противоэпилептическим действием**, по силе уступают другим противосудорожным и противоэпилептическим средствам.

Способствуют наступлению сна, **снотворным** действием обладают хмель, валокордин, в состав которого входит фенобарбитал.

Фармакокинетика бромидов.

- хорошо всасываются в ЖКТ,
- эффект наступает постепенно,
- выделяется почками, кишечником, потовыми, молочными железами,
- $T_{1/2}$ – 12 дней, кумулирует материально, следы брома определяются в течение месяца. В результате может наступить хроническое отравление – бромизм.

Симптомы бромизма:

- вялость, заторможенность, апатия,
- снижение памяти,
- угревая сыпь,
- зуд,
- кашель, насморк,
- конъюнктивит,
- поносы.

Для уменьшения явлений бромизма необходимо:

- прекратить прием бромидов,
- ускорить их выведение с мочой (натрия хлорид 10-20 г, салуретики, обильное питье 3-5 л в сутки),
- ежедневно принимать душ.

Показания к применению:

- астеноневротические состояния,
- нарушения сна,
- психосоматические заболевания,
- эпилепсия (бромиды).

Побочные эффекты:

- сонливость,
- мышечная слабость,
- снижение внимания и памяти,
- инфильтраты при введении магния сульфата.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!