**РАЗДЕЛ IV**

**ПСИХОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

**4.1. Общая характеристика психотропных препаратов**

# Под психотропными препаратами понимают лекарственные средства, оказывающие преимущественное действие на центральную нервную систему и психические процессы.

Отличительной особенностью психотропных препаратов является их специфическое положительное влияние именно на психические функции (в отличие от других лекарственных веществ, у которых воздействие на ЦНС и психические процессы является побочным, зачастую – второстепенным).

Психотропные препараты объединяют широкий круг веществ различного строения и химической природы, оказывающих влияние на психические функции, эмоциональное состояние и поведение. Многие из них нашли применение в качестве ценных лекарственных средств не только в психиатрической и неврологической, но и в общесоматической медицине (хирургия, онкология и др.) для лечения и профилактики психических расстройств пограничного уровня.

**4.1.1. Из истории изучения психотропных препаратов**

Многие вещества, применяемые в настоящее время в качестве психотропных препаратов, известны с глубокой древности и широко использовались в народной и традиционной медицине. Это относится в первую очередь к продуктам растительного (*женьшень* и *лимонник* как тонизирующие средства, *валериана, пустырник, пассифлора* и др. как успокаивающие), а также животного происхождения (*панты оленя, марала*). С незапамятных времен известно психостимулирующее действие чая и кофе, хотя в чистом виде *кофеин* и сопутствующие ему алкалоиды были выделены только в XIX столетии.

В религиозных и культовых обрядах с давних пор широко применяли различные галлюциногены: индейцы Центральной Америки – *мескаль*;народы Юго-Восточной Азии – *опий, гашиш*, *марихуану*; народы Севера – некоторые виды *мухоморов*; в европейских странах – *белену, дурман, белладонну*.

В течение нескольких столетий в медицине используются *препараты опия* как обезболивающие средства. По-видимому, еще со времен Парацельса было известно седативное (успокаивающее) действие *бромидов*, которые позднее получили широкое применение в клинике и в некоторых физиологических исследованиях (так, в лабораториях И. П. Павлова бромиды наряду с кофеином использовались для изучения процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе).

Тем не менее, систематическое изучение психотропных препаратов началось лишь в первой половине XX века. Так, история создания психотропных средств, купирующих депрессивные состояния, началась с применения *фенамина* (амфетамина), который был внедрен в клиническую практику в конце 30-х гг. в качестве лекарственного средства, улучшающего настроение у больных с эндогенной депрессией. Однако первый серьезный прорыв в этой области был связан с обнаружением психостимулирующего и эйфоризирующего действия производных гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК), широко применявшихся в это время в химиотерапии туберкулеза. Дальнейшие исследования в этом направлении привели к созданию первого истинного антидепрессанта – *ипрониазида*, явившегося родоначальником группы антидепрессантов – ингибиторов моноаминооксидазы, вытеснивших фенамин.

В конце 40-х – начале 50-х гг. клиницисты установили, что *препараты лития*, которые раньше использовались с совершенно иными целями (лечение подагры и почечно-каменной болезни), обладают способностью купировать острое маниакальное возбуждение у психически больных и предупреждать аффективные приступы.

В 1946 г. Альперн и Дюкро обратили внимание на препарат *фенотиазин*, который ранее применялся как антисептическое и противогельминтное средство. Было установлено, что некоторые производные фенотиазина обладают ярко выраженными психотропными свойствами. Они обладают седативным эффектом, усиливают действие наркотических, снотворных, болеутоляющих и местноанестезирующих веществ. На сегодняшний день препараты фенотиазинового ряда составляют значительную часть психотропных препаратов, относящихся к классу нейролептиков. Одним из первых нейролептических препаратов, не потерявших своего значения до настоящего времени, является *аминазин*, синтезированный Шарпентье в 1952 г.

В 1957 г. были открыты первые антидепрессанты (*ипрониазид, имипрамин*); несколько позднее обнаружили транквилизирующие свойства *мепробамата* и *производных бензодиазепина*. Кстати, сам термин транквилизаторы (от лат. *tranquillare* – делать спокойным, безмятежным) вошел в медицинскую науку также в 1957 г.

В 60-е годы, благодаря большим успехам в области химии органических соединений, были синтезированы и прошли апробацию уже несколько десятков психотропных препаратов, и Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) предприняла первые попытки систематизации этих лекарственных средств. Одна из самых первых классификаций была предложена Дилеем и Деникером в 1961 году. Согласно этой классификации все психотропные препараты делят на 4 основных класса: 1) *психолептические средства*, которые оказывают успокаивающее, затормаживающее действие; 2) *психоаналептики*, обладающие возбуждающим, стимулирующим, психоэнергизирующим действием; 3) *психодислептики* (вещества, которые обладают психозомиметическим (психоделическим) действием, т. е. способностью продуцировать психоз, и которые позднее были исключены из числа психотропных препаратов) и 4) *нормотимики* (тимоизолептики, тиморегуляторы), способные выравнивать настроение и предотвращать развитие очередных обострений при фазно протекающих психозах.

В 1967 г. Конгресс психиатров в Цюрихе предложил разделить *психолептические препараты* на две группы: а) *нейролептики*, применяемые преимущественно при тяжелых нарушениях деятельности ЦНС (психозах), и б) *транквилизаторы*, используемые при менее выраженных нарушениях функций ЦНС, главным образом при неврозах с состоянием психического напряжения и страха. Аналогично, *психоаналептики* были поделены на группу *антидепрессантов* и группу *психостимуляторов* (психотоников).

Выдвинутые в 60-х гг. классификации неоднократно пересматривались, и на сегодняшний день выделяют уже 7 – 8 классов психотропных препаратов.

В 1972 г. Гиургеа синтезировал препарат *пирацетам*, который открыл принципиально новые возможности медикаментозного воздействия на центральную нервную систему, положив начало группе *ноотропных препаратов*.

Разработка, синтез и апробация новых медикаментозных препаратов достигла своего апогея в 80-е – 90-е гг. в связи с немалыми успехами в области нейрохимии. Поиск новых, более эффективных и наименее вредоносных для организма психотропных препаратов интенсивно ведется и в настоящее время.

**4.1.2. Классификация и особенности фармакологического действия различных классов психотропных препаратов**

Классификация психотропных препаратов периодически меняется, поскольку одни препараты исключаются из перечня лекарственных средств, ввиду своей малой эффективности или высокой токсичности, другие, наоборот, вводятся в медицинскую номенклатуру после соответствующей апробации.

Согласно наиболее общепринятой классификации на сегодняшний день принято выделять 7 основных классов психотропных препаратов:

1. Нейролептики (нейроплегики, или антипсихотические препараты).
2. Транквилизаторы.
3. Седативные средства.
4. Нормотимики.
5. Антидепрессанты.
6. Ноотропные препараты (ноотропы).
7. Психостимуляторы.

По своему фармакологическому действию психотропные препараты весьма разнообразны. Так, группа *нейролептиков* оказывает своеобразное успокаивающее действие, сопровождающееся уменьшением реакций на внешние раздражители, ослаблением психомоторного возбуждения и аффективной напряженности, подавлением чувства страха, ослаблением агрессивности. Их основной особенностью является способность подавлять бред, галлюцинации, автоматизм и другие психопатологические синдромы и оказывать лечебный эффект у больных шизофренией и другими психическими заболеваниями. Они усиливают действие наркотиков, снотворных и успокаивающих средств, анальгетиков и местных анестетиков и, наоборот, ослабляют эффекты психостимулирующих препаратов. Для ряда нейролептиков характерно каталептогенное действие. Некоторые нейролептики, кроме антипсихотического действия, обладают седативным или активирующим влиянием, а иногда и антидепрессивным эффектом. Все это определяет профиль их действия и показания к применению в психиатрии и других областях медицины.

*Транквилизаторы*, в отличие от нейролептиков, не оказывают выраженного антипсихотического эффекта. Они способствуют, прежде всего, устранению невротических и неврозоподобных расстройств, уменьшая эмоциональную напряженность, тревогу и страх. Транквилизаторы облегчают наступление сна, усиливают действие снотворных, наркотических и анальгезирующих препаратов. В то же время некоторые из наиболее мощных транквилизаторов способны оказывать лечебное воздействие при психотических и психопатоподобных состояниях. Большинство транквилизаторов малотоксичны, побочные эффекты вызывают редко. Однако при необоснованном и бесконтрольном приеме их может развиться лекарственная зависимость (*лекомания*).

*Седативные средства* по сравнению с транквилизаторами оказывают менее выраженный успокаивающий и антифобический эффект. В отличие от транквилизаторов, они не обладают избирательностью успокаивающего действия, а оказывают общеугнетающее влияние на функции ЦНС. Развитие их седативного эффекта связывают либо с уменьшением процессов возбуждения, либо с усилением процессов торможения в головном мозге. Седативные средства не вызывают миорелаксации, атаксии, сонливости, явлений психической и физической зависимости, поэтому широко используются в амбулаторной практике при лечении неврозов, эпилепсии, нервных тиков и т. д. Для седативных средств характерны также хорошая переносимость и отсутствие побочных явлений.

*Нормотимики* обладают способностью купировать острое маниакальное возбуждение у психически больных и предупреждать аффективные приступы. Кроме того, многие из современных нормотимических препаратов в известной мере способствуют выравниванию настроения и нормализации цикла «сон – бодрствование».

Общим свойством *антидепрессантов* является их тимолептическое действие, т. е. положительное влияние на аффективную сферу больного, сопровождающееся повышением эмоционального тонуса, улучшением настроения и общего психического состояния. Антидепрессанты вызывают состояние эйфории, снимают или уменьшают чувство тоски, депрессии. В психиатрической практике антидепрессанты широко используются при лечении больных с депрессивными состояниями.

Особое воздействие на психику оказывают *ноотропные препараты*. Ноотропы активируют высшие интегративные функции мозга, восстанавливают нарушенные мнестические и интеллектуальные функции, снижают неврологические дефициты и повышают противодействие организма экстремальным влияниям. Создание и внедрение в практику препаратов метаболической терапии (ноотропов) является одним из существенных достижений медикаментозной терапии нервных и психических заболеваний. Наиболее важные свойства всех ноотропов – позитивное нейрометаболическое действие, усиление биоэнергетики нервной клетки, способности продуцировать энергию в условиях гипоксии. В 1972 г. Giurgea предложил термин «ноотропный» для эффекта одного из препаратов этой группы – *ноотропила* (*пирацетама*), способного воздействовать на интегративные функции головного мозга благодаря облегчению транскаллозальных межполушарных связей и влиянию на филогенетически более поздние неокортикальные образования. Особенностью препаратов является их хорошая переносимость, отсутствие побочных явлений и каких-либо серьезных противопоказаний.

К группе *психостимуляторов* относятся вещества, оказывающие стимулирующее влияние на функции головного мозга и активирующие психическую и физическую деятельность. Психостимуляторы активизируют резервные возможности организма, повышают умственную и физическую работоспособность, усиливают сопротивляемость организма к экстремальным воздействиям, снимают чувство утомления и усталости.

**4.1.3. Нейрохимические механизмы действия психотропных препаратов**

# По механизмам нейрохимического действия психотропные препараты также весьма разнообразны. Их влияние опосредовано как мембранно-ионными механизмами, так и изменением внутриклеточного метаболизма, синтеза, выделения и инактивации нейромедиаторов, изменением структурно-функциональных свойств постсинаптических нейронов и т. д.

Прямое влияние на ионную проницаемость оказывают, в первую очередь, неорганические соединения, в частности, *соли лития и брома*. Ионы Li+ в известной степени выступают как «конкуренты» ионов Na+. Блокируя натриевые каналы и, соответственно, уменьшая натриевую проницаемость, они снижают частоту потенциалов действия, устраняя «судорожные» разряды нейронов и тем самым купируя приступы возбуждения. Ионы Br–, очевидно, выступают в роли агонистов Cl–, вызывая торможение нервных клеток и оказывая седативное (успокаивающее) действие.

Препараты, используемые в качестве *антидепрессантов*, оказывают стимулирующее действие на медиаторы моноаминной природы – препятствуют их разрушению со стороны моноаминооксидаз, а также снижают интенсивность обратного захвата моноаминов нервными окончаниями.

*Ноотропные препараты* оказывают благотворное влияние на трофику нервных клеток, стимулируют процессы синтеза биологически активных веществ, играют энергосберегающую роль в организме. Ноотропы активизируют синтез белков, РНК и АТФ, улучшают утилизацию глюкозы, обладают мембраностабилизирующим действием. Энергетический потенциал мозга увеличивается за счет оборота АТФ, повышения активности аденилатциклазы и ингибирования нуклеотидфосфатазы. Некоторые ноотропы (*ацефен*) повышают содержание ацетилхолина в синаптических окончаниях и увеличивают плотность холинорецепторов.

*Психостимуляторы* вызывают мобилизацию энергетических ресурсов организма, усиливая интенсивность энергетических обменных процессов, оказывают возбуждающее действие на разные отделы центральной нервной системы, облегчают процессы межнейронного взаимодействия.

Наконец, основные группы психотропных препаратов – *нейролептики* и *транквилизаторы* – обладают наиболее широким спектром нейрохимического действия. Области их приложения – различные нейромедиаторные системы, причем действие препаратов реализуется на всех стадиях, связанных с синаптической передачей (синтез, выделение, модуляция, рецепция и деградация нейромедиаторов.

Некоторые психотропные препараты обладают смешанным действием и причисление их к тому или иному классу можно считать в известной степени условным. Так, по механизму действия некоторые авторы выделяют в особые группы а) *тимонейролептики*, б) *тимотранквилизаторы*, в) *ноотранквилизаторы*, г) *транквилизаторы со свойствами нейролептиков* и др.

Более подробные сведения о нейрохимических механизмах действия психотропных препаратов будут даны в следующих главах, посвященных рассмотрению их отдельных классов и групп.

**4.2. Нейролептики (антипсихотические препараты)**

**4.2.1. Механизмы действия нейролептиков**

## Действие нейролептиков связано с их влиянием на возникновение и проведение возбуждения в разных звеньях центральной и периферической нервной системы. Наиболее существенно влияние нейролептиков на ретикулярную формацию (РФ) ствола мозга. Оказывая угнетающее действие на РФ, нейролептики устраняют ее активирующее влияние на кору больших полушарий.

Нейролептики оказывают влияние (преимущественно тормозного характера) на различные медиаторные системы мозга – адренергическую, дофаминергическую, серотонинергическую, ГАМК-ергическую и нейропептидные. Отдельные препараты обладают антигистаминной активностью. При этом разные группы нейролептиков различаются по своему действию на образование, накопление, высвобождение и метаболизм различных нейромедиаторов и их взаимодействие с соответствующими рецепторами в разных структурах мозга.

Необходимо отметить, что, несмотря на мощное антипсихотическое действие нейролептиков и их широкое использование в психиатрии, речь, как правило, идет не о радикальном излечении от того или иного психического заболевания, а лишь о снижении степени дезорганизации системы, каковой в данном случае является мозг. Кроме того, большинство нейролептиков являются достаточно токсичными и вызывают побочные осложнения (экстрапирамидные расстройства), особенно учитывая тот факт, что больные с психозами вынуждены применять препараты длительное время (месяцы, иногда годы)

**4.2.2. Основные группы нейролептиков и их представители**

Весьма многочисленный по числу препаратов класс нейролептиков включает в себя 7 основных групп, различающихся между собой как своему химическому строению, так и по особенностям фармакологического действия:

1. Производные фенотиазина.
2. Производные тиоксантена.
3. Производные бутирофенона.
4. Производные дифенилбутилпиперидина.
5. Производные дибензодиазепина.
6. Производные индола.
7. Замещенные бензамиды.

**4.2.2.1. Производные фенотиазина**

Как уже отмечалось, *фенотиазин* (тиодифениламин) в прошлом применялся в медицинской практике как антигельминтный препарат при энтеробиозе и как антисептик при воспалительных заболеваниях мочевых путей. В 1945 г. было установлено, что некоторые производные фенотиазина обладают выраженным антипсихотическим действием, противогистаминной активностью, холинолитическими и другими важными фармакологическими свойствами.

Первым в ряду алкиламинопроизводных фенотиазина, нашедших применение в качестве противогистаминных средств, был *этизин*. Диэтильный аналог этизина, получивший название *динезин*, оказался веществом с холино-литической активностью (блокатор н-холинорецепторов) и нашел применение в качестве средства для лечения паркинсонизма. Первым же нейролептиком фенотиазинового ряда оказался *аминазин*, который был синтезирован Шарпентье в 1952 г.

На сегодняшний день производные фенотиазина – наиболее многочисленная группа нейролептиков. Кроме того, в ряду фенотиазинов получены также антидепрессанты (*фторацизин*), антиаритмические (*этмозин, этацизин*) и противорвотные средства (*тиэтилперазин*).

#### Общая формула производных фенотиазина:



(цифрами отмечены активные центры молекулы, которые могут присоединять к себе различные атомарные группировки)

*Основные представители группы фенотиазина*

# Нейролептики фенотиазинового ряда в зависимости от особенностей их химического строения принято делить на 3 подгруппы:

# 1) алифатические производные (соединения, содержащие при атоме азота фенотиазинового ядра диалкиламиноалкильную цепь):

* *аминазин*
* *пропазин*
* *промазин*
* *хлорпромазин*
* *левомепромазин (тизерцин)*
* *алимемазин (терален)*

2) пиперазиновые производные (соединения, содержащие в боковой цепи ядро пиперазина):

* *метеразин*
* *этаперазин*
* *френолон*
* *трифтазин (стелазин)*
* *фторфеназин*
* *тиопроперазин (мажептил)*

3) пиперидиновые производные (соединения, содержащие в боковой цепи ядро пиперидина):

* *тиоридазин (меллерил, сонапакс, тиорил)*
* *перициазин (неулептил)*
* *пипотиазин (пипортил)*

Представители различных подгрупп отличаются не только по химическому строению, но и по особенностям их действия. Так, препараты первой подгруппы (алифатические) наряду с антипсихотическим действием оказывают гипноседативный эффект, пиперазиновым производным свойственно наличие стимулирующего активирующего компонента, а пиперидиновые обладают менее сильной антипсихотической активностью, но редко вызывают побочные осложнения (в частности, экстрапирамидные расстройства).

**4.2.2.2. Производные тиоксантена**

По химическому строению близки к фенотиазинам. Отличаются тем, что в центральной части трициклического ядра вместо азота содержат углерод, связанный двойной связью с боковой цепью:



Представителями этой группы являются *хлорпротиксен* и *сординол*. Нейролептический эффект этих препаратов сочетается с умеренным антидепрессивным действием. Препараты применяют при психозах (в том числе алкогольных) и психоневротических состояниях, сопровождающихся беспокойством, страхом, психомоторным возбуждением, агрессивностью. Достаточно хорошо переносятся и редко сопровождаются побочными явлениями.

**4.2.2.3. Производные бутирофенона**

Бутирофеноном называют производное масляной кислоты, в котором группа ОН замещена фенильным радикалом:



# Нейролептики – производные бутирофенона имеют в положении (1) атом фтора, а в положении (2) – пиперидиновые, фенольные и другие циклические группировки. Основными представителями группы являются: 1) *галоперидол,* 2) *трифлуперидол* (*триседил*), 3) *дроперидол* и 4) *бенперидол*.

Препараты группы бутирофенона сильными антипсихотическими средствами, обычно обладающими стимулирующим компонентом. Несмотря на свои положительные качества, довольно часто вызывают экстрапирамидные расстройства с преобладанием дискинетических расстройств.

**4.2.2.4. Производные дифенилбутилпиперидина**

Соединения этой группы родственны бутирофенонам. Они содержат два фторзамещенных фенильных радикала, соединенных с бутильной цепью:



Основными представителями этой группы являются 1) *флушпирилен* (*флуспирилен*), 2) *пимозид* (*орап*) и 3) *пенфлюридол* (*семап*). Особенностями этих препаратов является пролонгированность их действия (например, эффект однократной дозы пимозида длится до 24 часов, а пенфлюридола – около недели), а также то, что некоторые из них (в частности, пимозид и пенфлюридол) не теряют своей эффективности при приеме внутрь. Недостатки те же, что и у большинства других нейролептиков – развитие экстрапирамидных расстройств при длительном применении.

**4.2.2.5. Производные дибензодиазепина**

Представителем этой группы является *азалептин* (другие названия: *алемоксан, клозапин, лепонекс*). По химической структуре является трициклическим соединением, имеющим элементы сходства с трициклическими антидепрессантами и частично с бензодиазепиновыми транквилизаторами.



Азалептин обладает сильной нейролептической активностью в сочетании с седативными свойствами. Оказывает мышечно-расслабляющее действие, потенцирует действие снотворных и анальгетиков. Не вызывает сильного общего угнетения, свойственного другим нейролептиком. Не вызывает экстрапирадных расстройств. В некоторых случаях препарат эффективен при резистентности к лечению другими нейролептиками.

**4.2.2.6. Производные индола**

# Представителем данной группы является *карбидин*:



Обладает нейролептической, антипсихотической активностью, одновременно оказывая умеренное антидепрессивное действие. Усиливает действие наркотиков и анальгетиков. Применяется при лечении различных форм шизофрении, аффективных расстройств, алкогольных психозов.

При лечении карбидином довольно часто развиваются побочные явления – тремор рук, скованность, гиперкинезы.

**4.2.2.7. Замещенные бензамиды**

Являются производными сульфонилбензамида:



Представителями этой группы являются *сульпирид* (*эглонил*) и *тиаприд*. Являются нетипичными нейролептиками. Устраняют бред и галлюцинации, в этом отношении не уступают самым активным нейролептикам (особенно эглонил). Оказывают антидепрессивный, анксиолитический и анальгезирующий эффект при отсутствии седативного действия. В психиатрической практике используют главным образом в сочетании с другими нейролептиками и антидепрессантами при состояниях, сопровождающихся вялостью, заторможенностью анергией.

Препараты этой группы относительно малотоксичны и хорошо переносятся больными. Некоторые авторы называют замещенные бензамиды (и, по-видимому, не без оснований) нейролептиками нового поколения.

**4.2.3. Особенности действия нейролептиков разных групп**

Несмотря на некоторую общность действия нейролептиков, относящихся к разным химическим группам, существует и ряд особенностей. Так, по клиническому действию все нейролептики можно объединить в 3 группы:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Нейролептики с мощным антипсихотическим действием | Нейролептики с преимущественно  седативным действием | Нейролептики с преимущественно стимулирующим действием |
| *тиопроперазин*  *трифлуперидол*  *дроперидол*  *галоперидол*  *пипотиазин*  *трифлуперазин* | *аминазин*  *пропазин*  *промазин*  *хлорпромазин*  *левомепромазин*  *перициазин*  *азалептин*  *хлорпротиксен* | *сульпирид*  *карпипрамин*  *флушпирилен*  *карбидин*  *пимозид*  *менофеназин* |

По особенностям нейрохимического действия, нейролептики также не однородны. Так, *аминазин* оказывает блокирующее влияние на центральные адренергические и дофаминергические рецепторы; блокирующее влияние на холинорецепторы выражено относительно слабо. Сильно выражено центральное адренолитическое действие. Близкими к аминазину по механизму действия являются препараты пропазин и левомепромазин (отличие последнего в том, что он оказывает более выраженное влияние на НА-рецепторы, меньшее – на ДА-рецепторы). Менее выраженное адреноблокирующее действие по сравнению с предыдущими препаратами оказывает *алимемазин*, особенностью которого является действие на гистаминовые рецепторы и, соответственно, выраженная антигистаминная активность. *Трифтазин*, в отличие от аминазина, оказывает слабый адренолитический эффект; то же самое характерно для *тиопроперазина*.

*Перициазин* обладает как адренолитической, так и относительно высокой холинолитической активностью. *Хлорпротиксен* обладает, в основном, антихолинергическим и умеренным адренолитическим действием.

Производные бутирофенона (*галоперидол, трифлуперидол* и *бенперидол*) оказывают сильное избирательное влияние на дофаминовые (преимущественно Д2) рецепторы.

*Азалептин* (производное дибензодиазепина) обладает как центральным, так и периферическим антихолинергическим, периферическим α-адренолитиче-ским действием, а также тормозит высвобождение дофамина пресинаптическими нервными окончаниями.

##### Сульпирид блокирует Д2-, Д3- и Д4-рецепторы. Оказывает некоторое влияние на глутаматные рецепторы. Не влияет на ХР-, НА- и СТ-рецепторы, чем минимизируются побочные эффекты. Показано также, что сульпирид усиливает продукцию соматотропного гормона гипофиза. Близким к сульпириду по антидофаминергическому действию является тиаприд.

Таким образом, основным нейрохимическим механизмом действия нейролептиков является их влияние на моноаминные медиаторные системы (в первую очередь адренергические и дофаминергические) и в значительно меньшей степени – действие на холинергическую систему. Угнетающее действие реализуется двумя путями: блокированием соответствующих рецепторных структур и уменьшением количества выделяемых медиаторов.

Как уже отмечалось, основной недостаток подавляющего большинства нейролептиков при длительном их применении – развитие экстрапирамидного синдрома (типа паркинсонизма). Основной причиной, очевидно, является угнетение ими дофаминергической системы. Кроме того, показано, что длительное введение нейролептиков приводит к селективному разрушению ГАМК-ергических нейронов. Все это побуждает специалистов к поиску новых препаратов, побочное влияние которых было бы сведено к минимуму.

**4.3. Транквилизаторы**

**4.3.1. Механизмы действия транквилизаторов**

### Транквилизаторы (синонимы: анксиолитики, атарактики) уменьшают возбудимость некоторых структур головного мозга (лимбическая система, таламус, гипоталамус), ответственных за протекание эмоциональных реакций, а также оказывают тормозное действие на механизмы корково-подкоркового взаимодействия (уменьшают приток информации от подкорковых и стволовых образований к коре больших полушарий). Как уже отмечалось, препараты этой группы не устраняют основные психотические проявления, такие как бред и галлюцинации. По Г. Я. Авруцкому, транквилизаторы «… адресуясь главным образом к психопатологическим расстройствам невротического уровня, в отличие от нейролептических средств, способствуют устранению широкого круга невротических и неврозоподобных расстройств, уменьшая прежде всего эмоциональную напряженность, тревогу и страх».

Анксиолитическое (антифобическое) и общеуспокаивающее действие – наиболее важная особенность транквилизаторов. Гипнотический эффект выражается в облегчении наступления сна, усиления действия снотворных средств; усиливаются также эффекты наркотических и анальгезирующих препаратов.

Миорелаксантный эффект транквилизаторов также связан с влиянием на ЦНС, а не с периферическим курареподобным действием, поэтому их иногда называют центральными релаксантами. Этот эффект часто является положительным фактором для снятия напряжения, однако он ограничивает использование препаратов лицами, работа которых требует быстрой, сконцентрированной реакции.

Влияние на НА-, ДА- и СТ- системы по сравнению с нейролептиками выражено относительно слабо. В то же время некоторые транквилизаторы (производные бензодиазепина) активно воздействуют на ГАМК-ергические системы, способствуя высвобождению ГАМК и ее влиянию на синаптическую передачу. В клетках ЦНС обнаружены специфические «бензодиазепиновые» рецепторы и показана их тесная связь с ГАМК-рецепторами.

**4.3.2. Основные группы транквилизаторов и их представители**

## Соответственно химическому строению и особенностям фармакологического действия класс транквилизаторов включает в себя 4 основных группы:

1. Производные бензодиазепина.
2. Карбаминовые эфиры (карбаматы) замещенного пропандиола.
3. Производные дифенилметана.
4. Транквилизаторы разных химических групп.

**4.3.2.1. Производные бензодиазепина**

Наиболее многочисленная по числу препаратов группа транквилизаторов. Первый препарат бензодиазепинового ряда – *хлордиазепоксид* (хлозепид, напотон, либриум) синтезирован и испытан швейцарской фирмой ЛАРОШ в 1957 г. После более чем двухлетних испытаний в 1960 г. поступил в аптечную сеть под названием *либриум*. На сегодняшний день синтезировано уже несколько сотен бензодиазепиновых производных, в клинической же практике широко используется около 20 препаратов. Основные представители группы бензодиазепинов:

* *хлозепид (хлордиазепоксид, элениум)*
* *сибазон (апаурин, бенседин, диазепам, реланиум)*
* *феназепам*
* *нозепам (тазепам)*
* *лоразепам*
* *мезапам (нобриум, рудотель)*
* *гидазепам*
* *клобазам (фризиум)*
* *грандаксин*
* *анирозалам*
* *ботизолам*
* *клоназапам*
* *клоразепам*
* *празепам*
* *темазепам*
* *бромазепам*
* *мидазолам*
* *триазолам*
* *нитразепам*
* *неозепам*
* *флунитрозепам*

#### Общая формула бензодиазепинов:



**4.3.2.2. Карбаминовые эфиры (карбаматы) пропандиола**

Представитель этой группы *мепротан* (мепробамат), является родоначальником класса транквилизаторов, который был синтезирован при поиске центральных миорелаксантов. Основное преимущество этого препарата – его малая токсичность и отсутствие побочных эффектов:

В клинической практике используется также препарат, близкий к мепротану по строению и свойствам – *изопротан.*

**4.3.2.3. Производные дифенилметана**

Представителем этой группы является *амизил.* Особенностью препарата, существенно отличающим его от других транквилизаторов, является его холинолитическая активность (преимущественное воздействие на мХР-рецепторы). Влияние амизила на ЦНС выражается в угенетении судорожного и токсического действия антихолинэстеразных и холиномиметических веществ, в успокаивающем действии, усилении действия барбитуратов и других снотворных средств, анальгетиков и местноанестезирующих препаратов. Амизил также блокирует эффекты возбуждения блуждающего нерва и снижает тонус гладкой мускулатуры.

***Строение амизила:***



**4.3.2.4. Транквилизаторы разных химических групп**

## Помимо соединений, обладающих всеми характерными для современных транквилизаторов фармакологическими и лечебными свойствами, получен ряд веществ, оказывающих транквилизирующий эффект, но отличающихся по действию от «классических» транквилизаторов. Эти вещества обычно обозначают как «малые» транквилизаторы. По силе транквилизирующего действия они уступают транквилизаторам бензодиазепинового ряда, но оказывают меньшее угнетающее действие и в терапевтических дозах не вызывают выраженной миорелаксации. Эти препараты меньше нарушают работоспособность и их можно назначать в дневные (рабочие) часы.

## Данная группа включает в себя ряд разнородных по своему химическому строению веществ, общим для которых является относительно сходное транквилизирующее влияние на центральную нервную систему. Основными представителями «малых» транквилизаторов, наиболее часто используемыми в клинической практике являются *оксилидин*, *мебикар* и *триоксазин* (*триметозин*), химические формулы которых приведены ниже.







**4.3.3. Особенности действия различных транквилизаторов**

## ***Производные бензодиазепина*** умеренно тормозят синтез норадреналина и дофамина, однако их основной мишенью являются ГАМК-эндозепиновые рецепторы. Бензодиазепины обладают наиболее широким спектром действия. По своему влиянию они (несколько условно) подразделяются на: а) анксиолитики (снимающие чувство страха, тревоги) б) препараты, обладающие преимущественно снотворным действием; в) препараты противосудорожного действия и г) вещества вегетостабилизирующего действия.

Анксиолитические препараты подразделяют также по силе их действия:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Сильные | Средней силы | Слабые |
| *анирозалам*  *ботизолам*  *лоразепам*  *феназепам*  *клоназепам* | *диазепам*  *клобазам*  *клоразепам*  *празепам* | *хлозепид*  *темазепам*  *нозепам*  *гидазепам*  *бромазепам* |

Бензодиазепиновые производные преимущественно снотворного действия можно подразделить на препараты короткого (*мидазолам, триазолам, флуразепам*) и среднего времени действия (*нитразепам, неозепам, флунитрозепам*).

Веществами преимущественно противосудорожного действия являются *клоназепам, диазепам, феназепам, клобазам* и *нитразепам*. *Грандаксин* – единственный из препаратов бензодиазепинового ряда, обладающий выраженным вегетостабилизирующим действием.

*Производные дифенилметана* *(амизил)* угнетающе влияют на холинергическую систему. По-видимому, амизил, имея структурное сходство с ацетилхолином, выступает в роли конкурента последнего и вступает в связь с холино-рецепторами, причем более устойчивую, чем у самого ацетилхолина.

*Производные пропандиола* (*мепротан* и др.) выраженного влияния на бензодиазепиновые и холинергические рецепторы не оказывает. Мепротан обладает тормозным действием на уровне интернейронов спинного мозга, таламуса и гипоталамуса, в связи с чем обладает миорелаксантным и противосудорожным эффектом.

*Оксилидин* оказывает угнетающее действие на ретикулярную формацию ствола мозга, обладает умеренным адренолитическим действием, уменьшает возбудимость сосудодвигательных центров, в связи с чем оказывает гипотензивное (но не миорелаксирующее) действие. Не обладает миорелаксантным действием и *мебикар*, который не нарушает координации движений.

**4.4. Седативные средства**

Как отмечалось ранее, седативные средства (от лат. *sedatio* – успокоение) используются в медицине на протяжении уже нескольких столетий. По сравнению с современными транквилизаторами, особенно бензодиазепинами, седативные средства оказывают менее выраженный успокаивающий и антифобический эффект. Они не вызывают миорелаксации, атаксии, сонливости, явлений психической и физической зависимости и могут широко применяться в амбулаторной практике, особенно при относительно легких неврологических синдромах.

**4.4.1. Основные представители**

**4.4.1.1. Бромиды (препараты брома)**

В клинической практике используются *бромид калия* (KBr) и *бромид натрия* (NaBr), реже – органические соединения брома (*бромкамфора*), а также комбинированные препараты (например, *адонис-бром*).

В прошлом препараты брома широко применялись в качестве седативных и противосудорожных средств. В настоящее время ими пользуются значительно реже, но полностью своего значения они не потеряли.



**4.4.1.2. Препараты растительного происхождения**

В качестве седативного средства с давних времен используются корни и корневища *валерианы*. В состав валерианы входит *валериановая кислота* (C15H22O2), *сложный эфир борнеола и изовалериановой кислоты*, алкалоиды (*валерин, хатинин)*, дубильные вещества, сахара и др. Из валерианы готовят водный настой, спиртовую настойку, получают сухой экстракт. На основе биологически активных веществ, получаемых из валерианы, в сочетании с другими лекарственными препаратами создано большое число комбинированных препаратов (*валокордин, корвалол, валокормид, валоседан, капли камфорно-валериановые* и др.).

Из других растений в качестве седативных препаратов используются настойки, настои и отвары *пустырника, пассифлоры* (*страстоцвета*), реже (в основном, в народной медицине) – *пиона, зверобоя, чертополоха, мордовника*, *мелиссы* и других растений.

**4.4.2. Механизмы действия седативных препаратов**

Седативные средства оказывают влияние на баланс процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе, сдвигая его в сторону тормозных процессов (особенно при повышенной возбудимости ЦНС).

Как правило, седативные средства усиливают действие снотворных, анальгетиков и других нейротропных успокаивающих средств. Снотворного действия сами по себе они не оказывают, но облегчают наступление естественного сна и углубляют его.

Механизмы влияния седативных средств на клеточном и синаптическом уровне изучены недостаточно хорошо. Особенно это касается действия алкалоидов растительного происхождения, весьма сложных по своему химическому строению. Тем не менее, известно, что некоторые производные валериановой и изовалериановой кислот, во-первых, являются антагонистами глутаматных рецепторов, во-вторых, действуют как агонисты ГАМК, регулируя таким образом баланс между двумя нейромедиаторными системами.

Что касается *препаратов брома*, то предполагают, что они оказывают свое действие на мембранно-ионном уровне. Имея химическое сходство с ионами хлора, ионы Br–, по-видимому, выступают в качестве агонистов ионов Cl–, которые, как известно, оказывают тормозное действие, вызывая гиперполяризацию нервных клеток.

Несмотря на относительно малую токсичность седативных средств, необходимо иметь в виду свойство бромидов к накапливанию (кумуляции) в организме, поскольку бром, как и большинство тяжелых элементов, выводится из организма достаточно медленно. Явление так называемого «бромизма» было описано русским терапевтом С. П. Боткиным еще в XIX веке: насморк, кашель, конъюнктивит, общая вялость, ослабление памяти, кожная сыпь. В связи с этим длительное лечение препаратами брома нецелесообразно и их чаще используют в качестве средств для симптоматической терапии.

**4.5. Нормотимики**

К нормотимикам (нормотимическим препаратам) относятся лекарственные средства, способные купировать маниакальные и гипоманиакальные приступы разного происхождения (маниакально-депрессивный, шизоаффективный, органический аффективный психоз и др.).

Первыми нормотимическими препаратами, вошедшими в практику в конце 40-х – начале 50-х гг., были соли лития. Несмотря на свои положительные качества, соли лития обладают рядом недостатков и нежелательными побочными эффектами, особенно при длительном применении. В связи с этим в 70-е – 80-е годы в качестве нормотимиков были предложены другие препараты (иногда их называют *нормотимиками нового поколения*), которые обычно объединяют в 3 основных класса: 1) производные карбазепина; 2) производные вальпроевой кислоты; 3) блокаторы кальциевых каналов.

Нормотимическими свойствами обладают также и другие химические соединения, так что границы этого класса психотропных препаратов на сегодняшний день нельзя считать строго установленными.

**4.5.1. Основные представители**

#### Соли лития:

* *карбонат лития*
* *хлорид лития*
* *сульфат лития*
* *глюконат лития*
* *ацетат лития*
* *цитрат лития*
* *оксибутират лития*
* *никотинат лития (литонит)*

#### Производные карбазепина:

* *карбамазепин (финлепсин, тегретол, стазепин)*
* *окскарбазепин (трилептал)*

***Производные вальпроевой кислоты (вальпроаты):***

* *натриевая соль (депакин, конвулекс, вальпарин, ацедипрол)*
* *кальциевая соль (конвульсофин)*
* *магниевая соль (дипромал)*
* *дипропилацетамид (депамид)*
* *дивальпроекс натрия (депакот)*

#### Блокаторы кальциевых каналов:

* *верапамил (финоптин, изоптин)*
* *нифедипин (адалат, коринфар)*
* *дилтиазем (кардизем)*

**4.5.2. Механизмы действия нормотимиков**

Установлено, что ионы Li+ могут выступать в роли «конкурентов» ионов Na+. Литий влияет на трансмембранный транспорт ионов натрия: по-видимому, он либо препятствует вхождению Na+ в клетку, т. е. уменьшает натриевую проницаемость, либо снижает интенсивность работы калий-натриевого насоса, выкачивающего Na+ из клетки. Так или иначе, ионы лития снижают частоту потенциалов действия, устраняя «судорожные» разряды нейронов и тем самым купируя приступы возбуждения.

Кроме того, показано, что под влиянием лития увеличивается интенсивность внутриклеточного дезаминирования норадреналина. Таким образом, снижается количество свободного НА, действующего на адренорецепторы в мозговой ткани. В больших дозах литий понижает также содержание серотонина. Ионы лития повышают также чувствительность нейронов гиппокампа и других областей мозга к действию дофамина.

Некоторые препараты лития, кроме основного (нормотимического) действия, обладают дополнительным эффектом. Так, *оксибутират лития* обладает элементами активности, свойственной оксибутирату натрия, относящемуся к ноотропным препаратам, и оказывает седативное действие. *Литонит* (литиевая соль никотиновой кислоты) улучшает метаболические процессы и гемодинамику мозга.

Что касается других групп нормотимиков, то механизмы их нейрохимического действия до конца не изучены. Считают, что основным механизмом является их действие на ДА-систему (как прямое, так и опосредованное). Опосредованное влияние осуществляется также через ГАМК-систему путем ингибирующего действия на трансаминазу ГАМК. *Вальпроевая кислота* и ее производные являются блокаторами NMDA-рецепторов, препятствуя взаимодействию с ними глутамата. Что касается воздействия нормотимиков нового поколения на НА- и СТ-системы, то данные на этот счет несколько противоречивы.

Влияние *блокаторов кальциевых каналов*, аналогично влиянию ионов лития, реализуется в первую очередь на мембранном уровне. Эти вещества блокируют медленные кальциевые каналы, препятствуют вхождению ионов Са2+ в клетку и тем самым предотвращают чрезмерное возбуждение нейрона, а также снижают интенсивность выделения нейромедиатора.

Как отмечалось ранее, *вальпроаты* и *карбамазепин* в последние годы широко используются как противосудорожные средства (антиконвульсанты) и с успехом применяются для лечения эпилепсии. Некоторые блокаторы кальциевых каналов (*циннаризин*) являются эффективными вазопротекторами и используются в кардиологии для лечения ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы.

**4.6. Антидепрессанты**

**4.6.1. Механизмы действия антидепрессантов**

Общее свойство всех антидепрессантов – их тимолептическое действие, т. е. положительное влияние на аффективную сферу больного, сопровождающееся улучшением настроения и общего психического состояния. Следует отметить, что депрессии могут возникать не только при маниакально-депрессивном психозе: они часто встречаются и при других заболеваниях – реактивных психозах, невротических состояниях, соматических болезнях (особенно при их затяжном течении) и т. д.

Как отмечалось ранее, в основе депрессивных состояний лежит длительное снижение концентрации медиаторов моноаминной природы – дофамина, норадреналина и серотонина. В связи с этим наиболее надежным путем вывода больных из состояния депрессии является повышение концентрации моноаминов в мозге путем воздействия на отдельные стороны их метаболизма.

По нейрохимическому механизму действия все антидепрессанты делят на 3 подкласса:

1)ингибиторы моноаминооксидаз (ИМАО);

2) ингибиторы обратного захвата моноаминов (ИОЗ);

3) антидепрессанты со смешанным механизмом действия.

*Моноаминооксидазы (МАО)* – ферменты, осуществляющие окислительное дезаминирование и инактивацию моноаминов, т. е. угнетающие передачу возбуждения в соответствующих синапсах. Существует два типа МАО (А и В). МАО типа А активирует в основном дезаминирование норадреналина, адреналина, дофамина, серотонина и тирамина, а МАО типа В – дезаминирование фенилэтиламина и некоторых других аминов.

Различают ИМАО обратимого и необратимого действия, избирательного и неизбирательного. Неизбирательные действуют на различные типы моноаминооксидаз, избирательные – только на определенный тип МАО.

В 1957 г. при изучении некоторых производных гидразида изоникотиновой кислоты было обращено внимание на их эйфоризирующее действие. Наиболее эффективным оказался препарат, названный *ипрониазидом* (2-изопропил-1-изоникотиноилгидразин). Ипрониазид и его ближайшие аналоги оказались эффективными антидепрессантами, но в связи с неизбирательностью и необратимостью действия при их применении наблюдались нежелательные побочные эффекты. Препараты этой группы полностью разрушают МАО, и для ресинтеза фермента требуется не менее двух недель. Невозможным оказалось также использование этих препаратов одновременно с рядом других лекарственных средств (вследствие нарушения их метаболизма).

Новое поколение ИМАО оказались препаратами обратимого действия и нашли широкое применение. Из необратимых ИМАО на сегодняшний день используется лишь *ниаламид*, отличающийся от ипрониазида более длинной углеводной цепочкой, наличием третьей аминогруппы и дополнительного бензольного кольца.

Второй подкласс антидепрессантов – *ингибиторы обратного захвата* *(ИОЗ)*. Механизм действия этих препаратов состоит в том, что они блокируют обратный нейрональный захват нейромедиаторов – моноаминов пресинаптическими окончаниями, в результате чего происходит их накопление в синаптической щели и активация синаптической передачи.

В зависимости от избирательности действия препаратов на отдельные нейромедиаторы выделяют несколько групп ИОЗ: а) *селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)*; б) *селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН)*; в) *ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина (ИОЗНС)* и др.

Представители третьего подкласса антидепрессантов – *препараты со смешанным механизмом действия* – оказывают тормозное влияние как на ферментативное разрушение моноаминов, на их нейрональный захват, так и на другие нейронные и нейрохимические механизмы.

В связи с чрезвычайной важностью проблемы борьбы с депрессивными состояниями в последние годы ведется поиск новых групп препаратов, действие которых не ограничивается вышеуказанными механизмами (ингибированием МАО и обратного захвата моноаминов). Так, предлагаются вещества – стимуляторы соответствующих рецепторов постсинаптической мембраны, блокаторы пресинаптических рецепторов, холинолитики, препараты, действующие на гипоталамо-гипофизарную систему (антагонисты глюкокортикоидов, ингибиторы синтеза кортизола, антагонисты рецепторов кортикотропин-рилизинг-фактора), антагонисты Р-субстанции и др. В стадии разработки и апробации находятся антидепрессанты внутриклеточного действия (влияние на вторичные мессенджеры). Дискуссионным на сегодняшний день является лечение депрессий тиреоидными гормонами.

Кроме «типичных» антидепрессантов, некоторые клиницисты выделяют в отдельные группы тимонейролептики, антидепрессанты с седативным и стимулирующим компонентами действия, антидепрессанты – нормотимики (*соли лития*, *блокаторы кальциевых каналов* и др.

**4.6.2. Классификация и основные представители антидепрессантов**

Ввиду поистине огромного количества используемых на сегодняшний день препаратов антидепрессивного действия, детальная их классификация чрезвычайно затруднена. Поэтому имеет смысл представить эту классификацию в виде следующей развернутой таблицы (табл. 8).

Таблица 8

Фармакодинамическая классификация антидепрессантов и средств с тимоаналептическими и психостимулирующими свойствами

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| I. Блокаторы путей метаболического разрушения моноаминов (ИМАО) | | | | | | | | | | | | |
| Ингибиторы МАО необратимого действия | | | | | | | Ингибиторы МАО обратимого действия | | | | | |
| Избирательные  (МАО А) | Избирательные  (МАО В) | | | Неизбирательные  (МАО А и В) | | | Избирательные (МАО А) | | | Неизбирательные  (МАО А и В) | | |
| *- клоргилин*  *- гармин*  *- гармалин*  *- базинаприн* | *- паргилин*  *- депренил* | | | *- ниаламид*  *- фенелзин*  *-транилципромин*  *- изокарбоксазид* | | | *- пиразидол*  *- моклобемид*  *- толоксатон*  *- брофаромин*  *- тетриндол*  *- бефол*  *- амифламин*  *-бефлоксатон* | | | *- кароксазон*  *- инказан*  *- индопан*  *- сиднофен*  *- цимоксатон* | | |
| II. Блокаторы обратного (пресинаптического) захвата моноаминов (ИОЗ) | | | | | | | | | | | | |
| Преимущественно НА | | | Преимущественно СТ | | | Смешанного типа (НА + СТ) | | | Преимущественно ДА | | | |
| *- дезипрамин*  *- мапротилин*  *- протриптилин*  *- амоксапин*  *- нортриптилин*  *- оксапротилин*  *- лофепрамин*  *- томоксетин*  *- пизоксетин*  *- кинупрамин*  *- диметакрин*  *- дибензепин*  *- досулепин*  *- фторацизин*  *- тандамин*  *- лорталамин*  *- бензоксазоцин* | | | *- пароксетин*  *- циталопрам*  *- сертралин*  *- флуоксетин*  *- флуваксамин*  *- алапроклат*  *- ифоксетин*  *- фемокситин*  *- медифоксамин*  *- тразодон* | | | *- кломипрамин*  *- амитриптилин*  *- имипрамин*  *- мелитрацен*  *- венлафаксин*  *- бутриптилин*  *- доксепин*  *- мидалципран*  *- кловоксамин*  *- дулоксетин* | | | *- номифензин*  *- диклофензин*  *- аминептин*  *- бупропион*  *- тразиум эзилат*  *- минаприн* | | | |
| III. Прямые стимуляторы рецепторов постсинаптической мембраны | | | | | | | | | | | | |
| Норадренергические | | | Серотонинергические | | | Дофаминергические | | | | | ГАМК-ергические | |
| *- йохимбин*  *- вилоксазин*  *- бефуралин*  *- клонидин*  *- сальбутамол*  *- клембутерол*  *- пролинтан*  *- сиднокарб* | | | *- l-триптофан*  *- 5-окситриптофан*  *- фенфлурамин*  *- дексфенфлурамин*  *- флезиноксан*  *- ипсапирон*  *- гепирон*  *- тандоспирон* | | | *- l-тирозин*  *- леводопа (мадопар)*  *- фенилаланин*  *- пирибедил*  *- бромкриптин*  *- фипексид*  *- роксиндол*  *- пипрадол*  *- амфетамины* | | | | | *- прогабид*  *- фенгабин*  *- зометапин*  *- оксилидин* | |
| IV. Препараты с другими механизмами действия | | | | | | | | | | | | |
| Блокаторы СТ-рецепторов | | Блокаторы ДА-рецепторов  (тимонейро-лептики) | | | Холинолитики | | | Препараты, оказывающие действие на опиатные рецепторы | | | | Нейромета-болические стимуляторы с тимо-аналептическими свойствами |
| *- ципрогептадин*  *- ритансерин*  *- миансерин*  *- миртазапин*  *- нефазадон*  *- данитрацен*  *- азафен*  *- тримипрамин* | | *- хлорпротиксен*  *-левомепромазин*  *- флупентиксол*  *- локсапин*  *- флуперлапин*  *- сульпирид*  *- карпипрамин*  *- карбидин*  *- клокапрамин*  *- метофеназин*  *- пимозид* | | | *- тофенацин*  *- бипередин*  *- тригексифенидил*  *- орфенадрин* | | | *- бупренорфин*  *- - дезтирозин-γ- эндорфин*  *- - синтетические тиролиберины*  *- каптоприл*  *- метирапон*  *- кетоконазол*  *- эбиратид*  *- местеролон* | | | | *- мефексамид*  *- меклофен-оксат*  *- эксифон*  *- бифемелан*  *- инделоксазин* |
| V. Антидепрессанты со слабо изученным механизмом действия | | | | | | | | | | | | |
| *- минаприн - бинедалпин - соли лития*  *- иприндол - ролипрам - верапамил*  *- метапрамин - цефедрин - дилтиазем и др..* | | | | | | | | | | | | |

**4.6.3. Особенности действия различных антидепрессантов**

Особенности химического строения и конкретные нейрохимические механизмы действия различных антидепрессантов в значительной мере определяют и особенности их фармакологического действия. Так, у некоторых антидепрессантов тимолептический эффект сочетается со стимулирующим действием (*ниаламид, моклобемид, бупропион, флуоксетин, дезипрамин, имипрамин, имизин, анафранил, нортриптилин*), а у других больше выражен седативный компонент (*амитриптилин, тримипрамин, доксепин, амоксапин, миансерин, протиаден, азафен, фторацизин*). Большое число препаратов обладают сбалансированным действием (*мапротилин, досулепин, пиразидол, кломипрамин, сертралин, пароксетин*).

Кроме того, некоторые антидепрессанты могут оказывать побочное действие, сходное с влиянием представителей других классов психотропных препаратов. Так, у *мапротилина* антидепрессивное действие сочетается с анксиолитическим и седативным эффектами. *Пиразидол* влияет не только на симптомы депрессии, но оказывает также ноотропное действие, улучшая когнитивные функции ЦНС.

**4.7. Ноотропные препараты (ноотропы)**

**4.7.1. Механизмы действия ноотропов**

# Исследование и внедрение в медицинскую практику ноотропных препаратов началось с 1972 г., когда Гиургеа синтезировал *пирацетам* (*ноотропил*). Он же впервые использовал термин «ноотропы» для обозначения веществ, оказывающих специфическое активирующее влияние на интегративные функции мозга, стимулирующих обучение, улучшающих память и умственную деятельность, повышающих устойчивость мозга к экстремальным воздействиям, снижающих неврологические дефициты, улучшающих корково-подкорковое взаимодействие.

Средств, которые бы полностью отвечали этим требованиям, в настоящее время не существует, да и вряд ли можно ожидать, что могут быть созданы препараты, оказывающие столь многогранное, комплексное положительное влияние на сложнейшие функции организма. Тем не менее термин «ноотропы» вошел в медицинский обиход, и препараты, обладающие в той или иной степени перечисленными выше свойствами, стали объединять в группу ноотропных средств. Ноотропы не оказывают выраженного психостимулирующего или седативного действия, не вызывают специфических изменений биоэлектрической активности мозга. Вместе с тем они стимулируют передачу возбуждения в нейронах центральной нервной системы, облегчают передачу информации (улучшают взаимодействие) между большими полушариями головного мозга, улучшают энергетические процессы и кровоснабжение мозга, повышают его устойчивость к гипоксии за счет уменьшения потребности нервных клеток в кислороде. Ноотропы активизируют синтез белков, РНК и АТФ, улучшают утилизацию глюкозы, обладают мембраностабилизирующим действием. Энергетический потенциал мозга увеличивается за счет ускорения оборота АТФ, повышения активности аденилатциклазы и ингибирования нуклеотидфосфатазы.

# Многие ноотропные препараты являются хорошими ангиопротекторами – они оказывают позитивное гемодинамическое влияние, усиливая мозговой кровоток.

Ноотропные препараты быстро завоевали популярность и широко используются в неврологии и невропатологии – для лечения последствий нейрохирургических операций, инсультов, черепно-мозговых травм, энцефалитов и других нейроинфекций. Хорошие результаты получены также при использовании ноотропов в гериатрической и педиатрической практике.

# Особенностью ноотропных препаратов является их относительно низкая токсичность, хорошая переносимость, отсутствие (или, по крайней мере, редкость) побочных явлений, а также отсутствие серьезных противопоказаний к применению.

**4.7.2. Основные представители ноотропов и особенности их действия**

По химическому строению все ноотропные препараты можно объединить в две группы:

1. производные аминокислот и карбоновых кислот;

2)синтетические и полусинтетические препараты.

Представителями первой группы являются следующие:

* *аминалон* (гамма-аминомасляная кислота);
* *пикамилон* (производное ГАМК и никотиновой кислоты);
* *натрия оксибутират* (натриевая соль гамма-оксимасляной кислоты);
* *фенибут* (производное γ-амино-β-фенилмасляной кислоты);
* *пантогам* (кальциевая соль гомопантотеновой кислоты);

Препараты этой группы структурно связаны с ГАМК, т. е. имеют сходство с ней в химическом строении и механизмах действия. Основное влияние препаратов, по-видимому, реализуются на уровне ГАМК-рецепторов.

Представители второй группы ноотропных препаратов:

* *пирацетам* (ноотропил, пирамем);
* *пиридитол* (пиритинол, энербол, энцефабол);
* *ацефен* (производное парахлорфенилуксусной кислоты);
* *анирацетам*;
* *фентропил*;
* *нооглютил*;
* *такрин*;
* *амиридин*;
* *мексидол*;
* *инстенон*;
* *деанол*.