

**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> <ul style="list-style-type: none"> <li>- с алифатическим радикалом</li> <li>- с пиперазиновым радикалом</li> <li>- с пиперидиновым радикалом</li> </ul>	<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,  $\alpha$ -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 D<sub>2</sub> 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), тромбоз, тромбоз, тромбоз.
- 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 - непроизвольное, 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.**

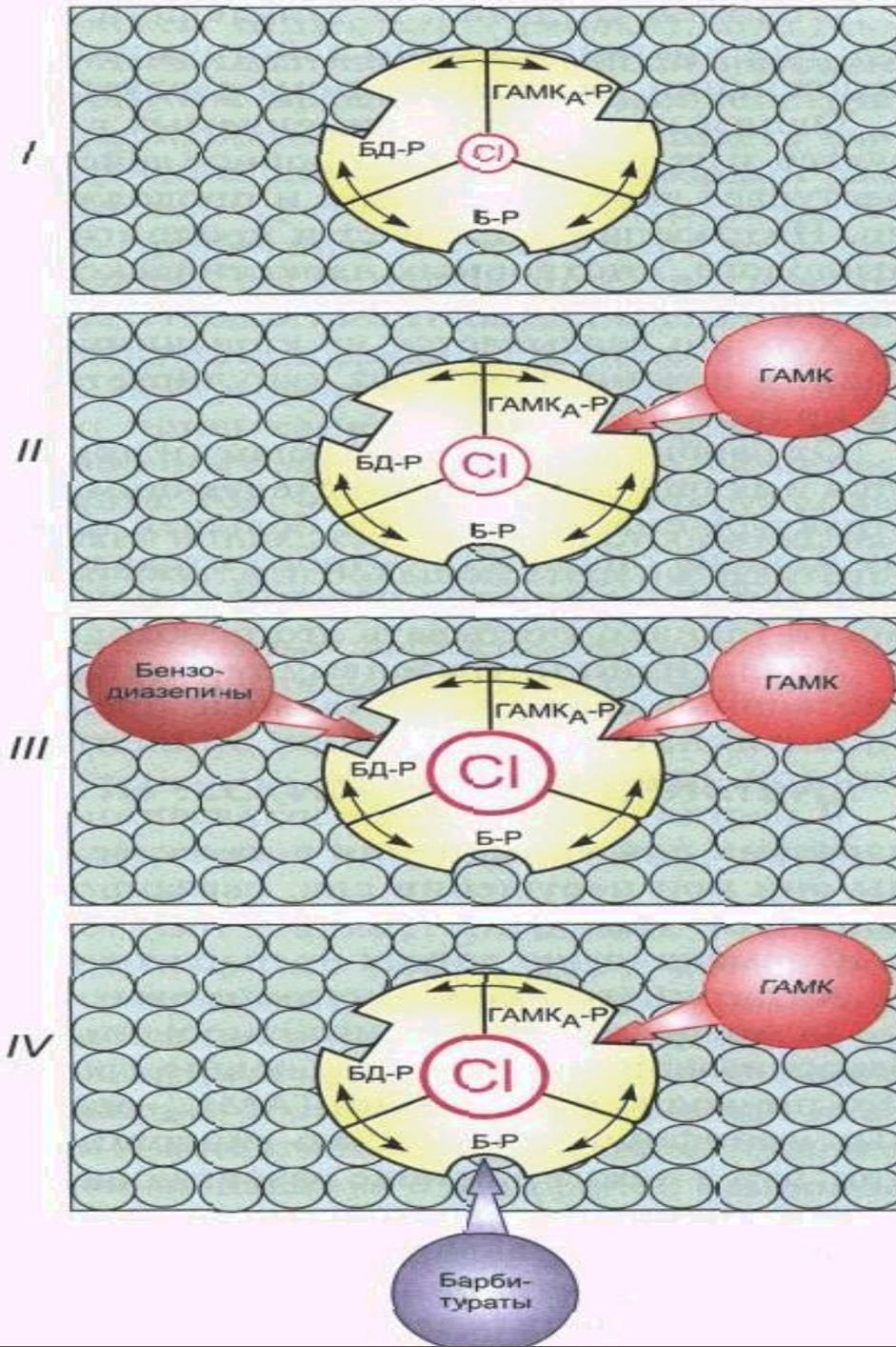
Группа	препараты
Производные бензодиазепина - агонисты бензодиазепиновых рецепторов	<p>А. длительного действия 24-48 час  Хлордиазепоксид (хлорзепид, элениум)  диазепам (седуксен, реланиум, сибазон, валиум)  феназепам</p> <p>Б. Средней продолжительности 6-12 час.  <u>медазепам (мезапам, рудотель)</u>  <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. <b>Анксиолитическое действие</b> - противотревожное, снижение страха – антифобическое, транквилизирующее.</p> <p><b>Седативное</b> 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. <b>Снотворное действие</b> – способствуют наступлению сна, реже пробуждения, не нарушая фазовой структуры. Сонливость, вялость</p>	<p><i>инсомния невротического типа</i></p>
<p>3. <b>Мышечно-расслабляющее действие</b> 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. <b>Противосудорожное действие</b> (усиливают торможение в гиппокампе, мозжечке и спинном мозге).</p>	<p><i>симптоматические судороги, эп. статус (в/в диазепам)</i></p>
<p>5. <b>Вегетостабилизирующее действие</b></p>	<p><i>Предупреждают обострение заболеваний, провоцируемых стрессом: аритмии, АГ, ЯБЖ и ДПК, ИБС, климакс.</i></p>
<p>6. <b>Потенцируют действие средств, угнетающих ЦНС</b></p>	<p><i>премедикация, атаралгезия</i></p>
<p>7. <b>Снижение памяти</b>, снижение выделения вазопрессина, окситоцина и АКТГ.</p>	<p><i>ослабление негативных воспоминаний</i></p>
<p>8. При повторном применении <b>привыкание</b> (через 1-2 мес.), для предупреждения следует назначать с перерывами, <b>психическая и физическая зависимость</b>, 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

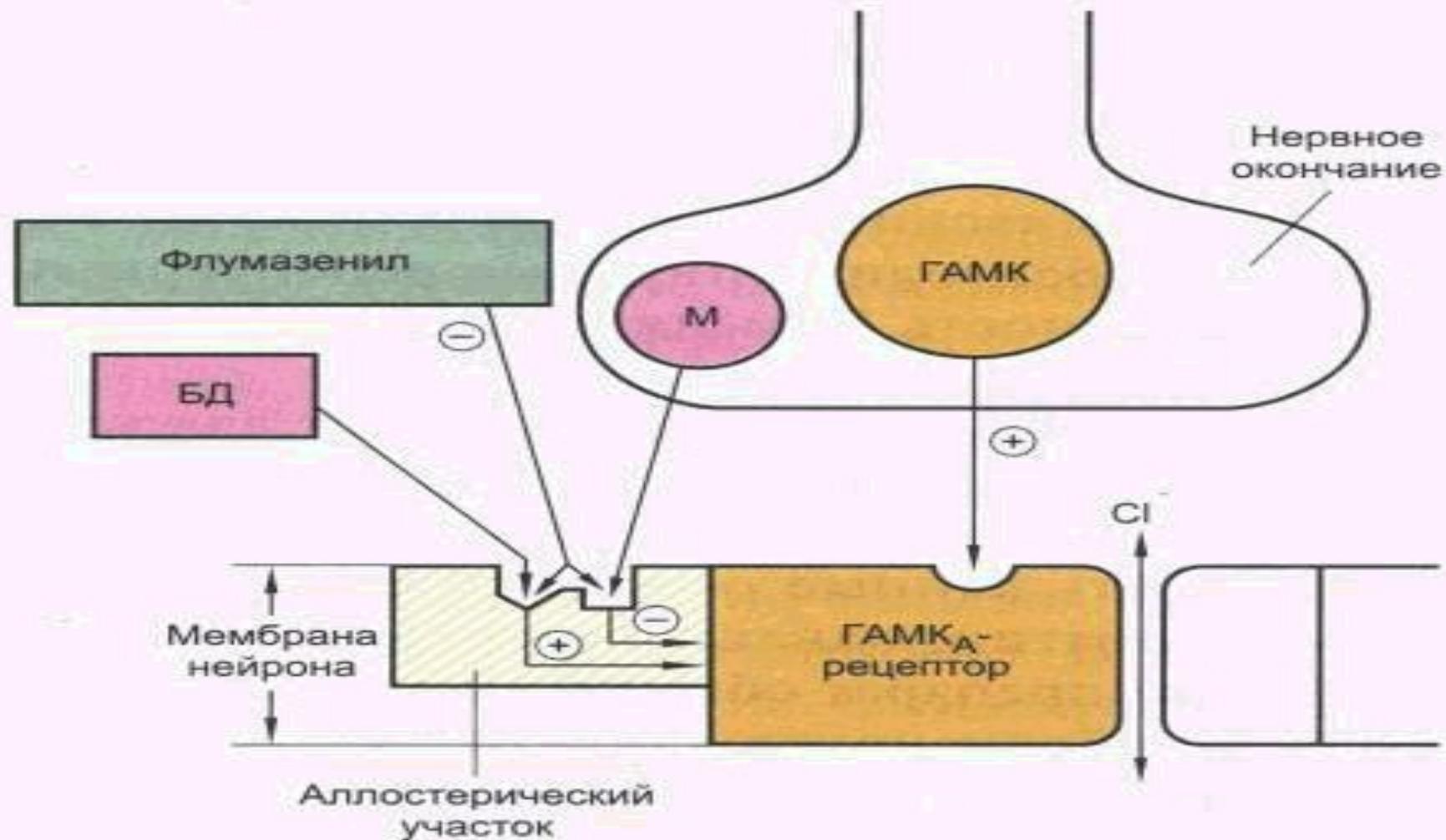
- глубокий сон, переходящий в кому, сознание отсутствует,
- исчезают рефлексы (сужожильные, роговичный, зрачковый),
- снижается чувствительность, мышечный тонус,
- снижается объем дыхания (угнетение ДЦ) и АД (ББ - угнетение СДЦ, ганглиоблокирующее, миотропное сосудорасширяющее действие, снижение МОС).
- 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 GABA<sub>A</sub>-рецепторов и их антагониста флумазенила. БД – бензодиазепиновое соединение с GABA-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  $\alpha$ -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 ЦНС.

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!***