

КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ

КФ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

(ЛЕКЦИЯ 3)

- *Транквилизаторы*
- *Снотворные*
- *Антиастенические
ЛС*
- *Ноотропы*



Тревога (клинические проявления)

- **Психические**
- **Тревожные ожидания**
- **Страхи**
- **Пребывание на грани срыва**
- **Ощущение взвинченности**
- **Затруднения при засыпании**
- **Прерывистый сон**
- **Нарушения концентрации внимания**
- **Ухудшение памяти**
- **Повышенная утомляемость**



- **Соматические**
- **Вегетативная гиперактивация**
(тахикардия, подъем АД, экстрасистолия)
- **Полиморфизм симптомов:**
головокружение, дурнота, тремор; нехватка воздуха, одышка, «ком» в горле; неинфекционный субфебрилитет; запоры, диарея; полиурия)



СИТУАЦИЯ С СОВРЕМЕННЫМИ АНКСИОЛИТИКАМИ

- Производные БЕНЗОДИАЗЕПИНА
- Производные ПИПЕРАЗИНА
- АРИЛПИПЕРАЗИНЫ
- МОДУЛЯТОРЫ МЕМБРАНОЗАВИСИМОГО СНИЖЕНИЯ РЕЦЕПТОРНОГО СВЯЗЫВАНИЯ ГАМКА-БДЗ-РЕЦЕПТОРНОГО КОМПЛЕКСА
- Транквилизаторы ПЕПТИДНОЙ СТРУКТУРЫ

СИТУАЦИЯ С СОВРЕМЕННЫМИ АНКСИОЛИТИКАМИ

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ (1960г- ХЛОРДИАЗЕПОКСИД)

- **ШИРОКИЙ ДИАПАЗОН МЕЖДУ АНКСИОЛИТИЧЕСКИМ И ОБЩЕСЕДАТИВНЫМ** (психомоторная заторможенность, дневная сонливость....)
ЭФФЕКТАМИ
- **МЕДЛЕННАЯ СКОРОСТЬ РАЗВИТИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К АНКСИОЛИТИЧЕСКОМУ ЭФФЕКТУ**
- **ШИРОКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ДИАПАЗОН (ED50 / LD50)**
 - **РИСК РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЗАВИСИМОСТИ, МНЕСТИЧЕСКИХ И КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ**

ГИДРОКСИЗИН (АТАРАКС)

- **УМЕРЕННОЕ, но НАДЕЖНОЕ АНКСИОЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**
- ВЫРАЖЕННОЕ СЕДАТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ
- **ПРОТИВОРВОТНЫЙ ЭФФЕКТ**
- М-ХОЛИНОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И
- Н-1-ГИСТАМИНОБЛОКИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ
- T max – 2 ч. T1/2 – 12-20 ч (взрослые)
- Стандартная суточная доза: **50-75 мг**(x 3). Максимальная: **300 мг**;
- **Для премедикации - 50-200мг за 1 час до операции**

- **МИНИМАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ**
- **СПЕКТР ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ:** ОБЩЕСЕДАТИВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ЗАМЕДЛЕНИЕ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ;
ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С БЛОКАДОЙ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ

СИТУАЦИЯ С СОВРЕМЕННЫМИ АНКСИОЛИТИКАМИ

АРИЛПИПЕРАЗИНЫ: **БУСПИРОН**, ИПСАСПИРОН,
ТИАСПИРОН

- НЕ ВЫЗЫВАЮТ СЕДАЦИИ И МИОЛЕРАКСАЦИИ
- НЕ ПОТЕНЦИРУЮТ ДЕЙСТВИЯ ВЕЩЕСТВ ОБЩЕДЕПРИМИРУЮЩЕГО ТИПА
- ДЕЙСТВИЯ, ВКЛЮЧАЯ ЭТАНОЛ
- ОТСУТСТВИЕ НАРКОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА
- МЕДЛЕННОЙ РАЗВИТИЕ АНКСИОЛИТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА: 1 – 2 НЕДЕЛИ НЕДЕЛИ
- МАКСИМАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОСТИГАЕТСЯ ЧЕРЕЗ 4-6 НЕДЕЛЬ

СИТУАЦИЯ С СОВРЕМЕННЫМИ АНКСИОЛИТИКАМИ

МОДУЛЯТОРЫ МЕМБРАНОЗАВИСИМОГО СНИЖЕНИЯ РЕЦЕПТОРНОГО СВЯЗЫВАНИЯ ГАМК-А-БДЗ-РЕЦЕПТОРНОГО КОМПЛЕКСА

АФОБАЗОЛ (производное 2-меркаптобензимидазола)

- *Препятствует развитию мембранозависимых изменений ГАМКА-бензодиазепин-рецепторного комплекса, развивающихся при эмоционально-стрессовых реакциях и приводящих к снижению доступности бензодиазепинового рецепторного участка к эндогенному лиганду*

Клиническая характеристика афобазола

- ***Избирательный анксиолитический эффект***
- Седация и миорелаксация - нет
- Когнитивные нарушения – нет
- Лекарственная зависимость – нет
- Синдром отмены – нет
- ***Начало наступления эффекта – через 2 недели***

СЕЛАНК – ОРИГИНАЛЬНЫЙ пептидный анксиолитики

- Оказывает влияние на обмен моноаминов в эмоциогенных структурах и активность тирозин- и триптофангидроксилазы
- Нормализует уровень серотонина в условиях его экспериментального снижения
- *Стабилизирует процессы возбуждения и торможения в ЦНС и повышает устойчивость нейронов коры полушарий к функциональным нагрузкам высокой интенсивности*

СЕЛАНК – ОРИГИНАЛЬНЫЙ пептидный анксиолитики

- *В спектре психотропной активности преобладает анксиолитический эффект со активирующим компонентом*
- *Активирует процессы обучения, памяти, анализа и воспроизведения информации*
- *Повышает мотивационную устойчивость и адекватность адаптивного поведения*
- Не обладает гипноседативным и миорелаксирующими эффектами
- Отсутствие привыкания и синдрома отмены, а также лекарственной зависимости

СЕЛАНК – ОРИГИНАЛЬНЫЙ пептидный анксиолитики

- Абсолютная биодоступность при интраназальном применении - 93%
- В плазме крови обнаруживается через 30 с и его концентрация прогрессивно снижается в течение **5-5.5 мин**
- **Проникает в ткани головного мозга**
- В суточной моче не определяется ни неизменного препарата, ни метаболитов, что определяется быстрой деградацией препарата тканевыми пептидазами

СЕЛАНК – ОРИГИНАЛЬНЫЙ пептидный анксиолитики

- По 300-900 мкг (4-12 капель) x 3 раза в день
- Курс – 10-14 дней
- Может быть повторен через 1-3 недели
- **Безопасность:** неприятные вкусовые ощущения, аллергические реакции

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

- В отличие от нейролептиков, транквилизаторы относятся к препаратам первого ряда для применения и в общей медицинской практике.



ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

В общемедицинской практике, при соматоформных расстройствах, выступающих **в форме органических неврозов** (например, кардио- и ангионеврозы, синдром «раздраженного желудка»), в качестве средств дополнительной терапии **при психосоматических заболеваниях** (например, психогенно спровоцированные приступы бронхиальной астмы, язвенная болезнь).

Некоторые БДЗ, очень быстро проникающие очень быстро через гемато-энцефалический барьер (мидазолам, флунитразепам) используются в анестезиологии и реаниматологии для вводного наркоза.

БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

- Транквилизирующий эффект уменьшает проявления отрицательного эмоционального напряжения:
 1. *В конкретной конфликтной ситуации у практически здоровых людей или у пациентов когда острая реакция на стресс **может быть чрезмерной (премедикация)**.*
 2. При широком круге тревожных состояний, относящихся к категории расстройств аффективного спектра (генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, тревога в рамках депрессивного эпизода и т.д.).

БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

- Противосудорожный эффект, проявляется у БДЗ подавлением высокочастотной судорожной активности и позволяет их использовать для купирования судорожных синдромов различной этиологии (**диазепам**).

БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

- Снотворный эффект, может проявляться у транквилизаторов в «анксиолитическом» диапазоне доз за счет устранения негативного эмоционального напряжения, например, при кратковременной (ситуационной) бессоннице, **однако при хронической инсомнии** обычно используются БДЗ, относящиеся к группе снотворных средств (**флуразепам, флунитразепам, нитразепам, мидазолам**).

БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

- **Миорелаксирующий** (миорелаксация центрального генеза) **эффект**, позволяет использовать БДЗ в комплексной терапии неврологических заболеваний, сопровождающихся повышением мышечного тонуса, а также для коррекции некоторых проявления ЭПН (**акатизия, острая дистоническая реакция**).

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА

- АЛПРОЗАЛАМ (КСАНАКС)
- ДИАЗЕПАМ (ВАЛИУМ, СЕДУКСЕН, РЕЛАНИУМ, СИБАЗОН)
- ХЛОРДИЗЕПОКСИД (ЭЛЕНИУМ)
- ЛОРАЗЕПАМ (ЛОРАФЕН)
- МЕДАЗЕПАМ (МЕЗАПАМ, РУДОТЕЛЬ)
- ОКСАЗЕПАМ (НОЗЕПАМ, ТАЗЕПАМ)
- ТЕМАЗЕПАМ (СИГНОПАМ)
- ФЕНАЗЕПАМ

БЕНОДИАЗЕПИНЫ В АМБУЛАТОРНОЙ СТОМАТОЛОГИИ ДЛЯ ПРЕМЕДИЦАЦИИ

- Устранение страха, отрицательного эмоционального напряжения у пациентов с высоким уровнем тревожности, у пациентов с сопутствующей соматической патологией (ИБС, сердечные аритмии, артериальная гипертензия и т.д.).

БЕНОДИАЗЕПИНЫ В АМБУЛАТОРНОЙ СТОМАТОЛОГИИ ДЛЯ ПРЕМЕДИЦАЦИИ

- Одновременно устраняется вегетативный дисбаланс, нормализуются нейроэндокринные реакции, при этом пациенты остаются восприимчивыми к психологической поддержке.

БЕНОДИАЗЕПИНЫ В АМБУЛАТОРНОЙ СТОМАТОЛОГИИ ДЛЯ ПРЕМЕДИЦАЦИИ

- Принципиально возможно проведение коротких курсов фармакотерапии бензодиазепинами (лучше в сочетании с консультацией специалиста)
- ***Не рекомендуется сочетание бензодиазепинов с акупунктурой и электроакупунктурой (снижение анальгетического эффекта иглорефлексотерапии) !!!!***

Спектр фармакологической активности некоторых
бензодиазепинов
по основным эффектам

- **АНКСИОЛИТИКИ**

АЛПРАЗОЛАМ

ЛОРАЗЕПАМ

ХЛОРДИАЗЕПОКСИД

ОКСАЗЕПАМ

- **ГИПНОТИКИ**

- ФЛУНИТРАЗЕПАМ

- ФЛУРАЗЕПАМ

- НИТРАЗЕПАМ

- **АНТИКОНВУЛЬСАНТЫ**

КЛОНАЗЕПАМ

- **БДЗ ШИРОКОГО**

ШИРОКОГО

СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ

ДИАЗЕПАМ

ФЕНАЗЕПАМ

- **ЦЕНТРАЛЬНЫЕ**

МИОРЕЛАКСАНТЫ:

ТЕТРАЗЕПАМ

Фармакокинетические параметры, суточные и эквивалентные дозы некоторых БДЗ при энтеральном введении

Препарат	Суточная доза (мг/сутки)	Эквивал. доза (мг/сутки)	T max (ч)	Период полураспределения
Диазепам	5-20/ - 40/- 60	5	0.5-1	Короткий
Алпразолам	0.5-4/ - 6/ - 10	0.5	1-2	Промежут-й
Феназепам	0.5-4/ - 6/ - 10	0.5	1-2	-
Лоразепам	1-4/ - 6/ - 10	0.5	2-4	Промежут-й
Оксазепам	10-20/- 30/ - 90	15	2-4	Промежут-й

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

ПРЕПАРАТ	T _{max} часы	АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ	T _{1/2} часы
ХЛОРДИЗЕПОКСИД	0.5 - 2	ДЕМЕТИЛХЛОРДИАЗЕПОКСИД, ДЕМОКСЕПАМ, ОКСАЗЕПАМ	10-18*
ДИАЗЕПАМ	0.5 - 1	ДЕМЕТИЛДИАЗЕПАМ, ТЕМАЗЕПАМ, ОКСАЗЕПАМ	32 (21 - 50)**
ФЕНАЗЕПАМ	1 - 2	??	24
НИТРАЗЕПАМ	2 - 3	НЕТ	18 - 36

* - ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ АКТИВНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ДО
-80 Ч.

** - ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ АКТИВНЫХ МЕТАБОЛИТОВ
ДО-150 Ч.

ПРЕПАРАТ	T_{max} часы	АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ	T ½ часы
Средней продолжительности действия:			
АЛЬПРАЗОЛАМ	1-2	АЛЬФА-АЛЬПРАЗОЛАМ	14 (6- 20)
ОКСАЗЕПАМ	1-4	Нет	8 (5-15)
ЛОРАЗЕПАМ	1-6	Нет	10-18
Короткого действия:			
МИДАЗОЛАМ	1-2	АЛЬФА-ГИДРОКСИМИДАЗОЛАМ	1.5- 2.5

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

- Проблема, связанная с применением **средне- и коротко действующих БДЗ - они чаще вызывают развитие зависимости в сравнении с препаратами типа диазепама**
- При этом не только одномоментное прекращение приема препарата приводит к симптомам отмены, **НО и в промежутках между приемами может возникать подобная симптоматика.**
- Например, у части пациентов с паническим расстройством, принимающих **алпразолам**, в промежутках между приемами препарата возникают **рецидивы тревоги**, что требует увеличения частоты приема препарата **до 4-5 раз в сутки**. Длительное применение **триазолама однократно на ночь** может вызывать по утрам такие проявления отмены **как агрессивность и резкое усиление тревоги.**

ПЕРЕДОЗИРОВКА БДЗ

- При отравлении гемодиализ и гемоперфузия не показаны
- Антагонист- **флуманезил**: начальная доза для взрослого 0.2 мг в/в, при необходимости повторяется **до 1-2 мг**.
- Не вводится при БДЗ-зависимости, у пациентов с эпилепсией, при передозировке ТЦА.

Симптомы нарушений сна

- *Нарушение засыпания*
- *Частые ночные пробуждения*
- *Ранние утренние пробуждения*
- *Не восстановительный сон*

Классификация типов бессонницы

По этиологии:

- Первичная бессонница - не связана ни с какой известной физической или психической патологией или окружающими факторами
- Вторичная бессонница - вызываемая существующей физической или психической патологией

*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: 2000

Характеристика типов бессонницы.

Вид бессонницы	Длительность	Возможные причины
Ситуационная (эпизодическая, преходящая)	< 1 недели (до 3-х дней)	Острый стресс: эмоционально- значимые события, смена часовых поясов, привычного графика работы причины, вызванные изменением внешних условий для сна

Характеристика типов бессонницы.

Вид бессонницы	Длительность	Возможные причины
Кратковременная	> 3-х суток – до 3-х недель	Ситуационный стресс, не разрешающийся в течение нескольких дней □ расстройства адаптации: серьезные проблемы на работе или в семье хронические общесоматические заболевания, хронический болевой синдром

Характеристика типов бессонницы.

Вид бессонницы	Длительность	Возможные причины
Хроническая	> 3 недель	<ul style="list-style-type: none">• Первичная инсомния (расстройство сна неорганической этиологии неуточненное)• Наличие скрытого психического заболевания• Хроническая инсомния в гериатрической практике• Злоупотребление психоактивными веществами (включая алкоголь)

КЛАССИФИКАЦИЯ

I. ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ (БАРБИТУРАТЫ):

- ФЕНОБАРБИТАЛ
- ЦИКЛОБАРБИТАЛ (циклобарбитал+диазепам = Реладорм)

II. ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА (БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ):

- НИТРАЗЕПАМ (НИТРАЗЕПАМ, РАДЕДОМ, ЭУНОКТИН)
- ФЛУНИТРАЗЕПАМ (РОГИПНОЛ)
- ФЛУРАЗЕПАМ (АПО-ФЛУРАЗЕПАМ)
- МИДАЗОЛАМ (ДОРМИКУМ)

III. ПРЕПАРАТЫ РАЗНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ГРУПП:

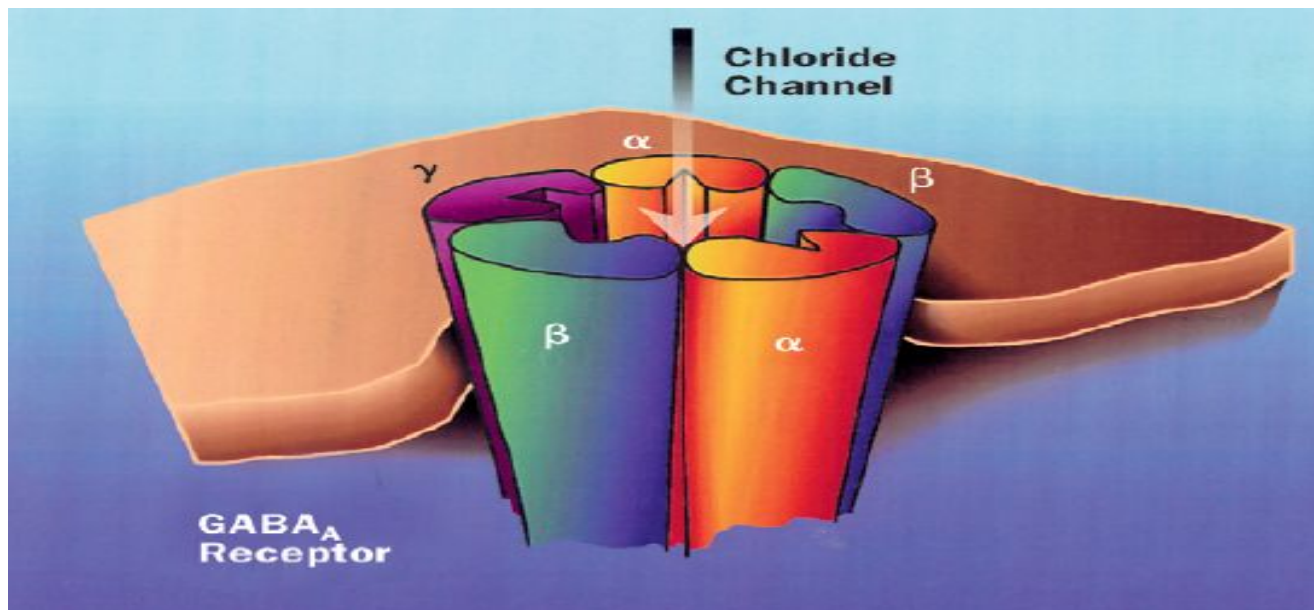
БЛОКАТОРЫ H1-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

- **ДИФЕНГИДРАМИН** (ДИМЕДРОЛ)
- **ПРОМЕТАЗИН** (ДИПРАЗИН, ПИПОЛЬФЕН)
- **ДОКСИЛАМИН** (ДОНОРМИЛ)
ПР. ЦИКЛОПИРРОЛОНОВ
- **ЗОПИКЛОН** (ИМОВАН, СОМНОЛ, РЕЛАКСОН)
ПР. ИМИДАЗОПИРИДИНА
- **ЗОЛПИДЕМ** (ИВАДАЛ, ГИПНОГЕН, НИТРЕСТ)
ПР. ПИРАЗОЛОПИРИМИДИНОВ
- **ЗАЛЕПЛОН** (АНДАНТЕ)

Анданте (залеплон).

Механизм действия.

- Залеплон селективно воздействует на ГАМК-А рецепторы, которые являются наиболее важными ингибирующими нейротрансммиттерами в центральной нервной системе.



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЗОЛПИДЕМА

ГАМК

⊕ Золпидем ↓Cl⁻

$\alpha_1, \beta_2, \gamma_2$ BZ		$\alpha_3, \beta_2, \gamma_2$ BZ	$\alpha_5, \beta_3, \gamma_2$ BZ
-------------------------------------	--	-------------------------------------	-------------------------------------

ω_1 (BZ1) – кора и субкортикальные структуры мозга:
СНОТВОРНЫЙ ЭФФЕКТ

ω_2 (BZ2)- лимбическая система, стриатум, спинной мозг:
**АНКСИОЛИТИЧЕСКИЙ И МИОРЕЛАКСИРУЮЩИЙ
ЭФФЕКТЫ**

ω_5 (BZ3) - гиппокамп: **ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЙ
ЭФФЕКТ, АНТЕРОГРАДНАЯ АМНЕЗИЯ**

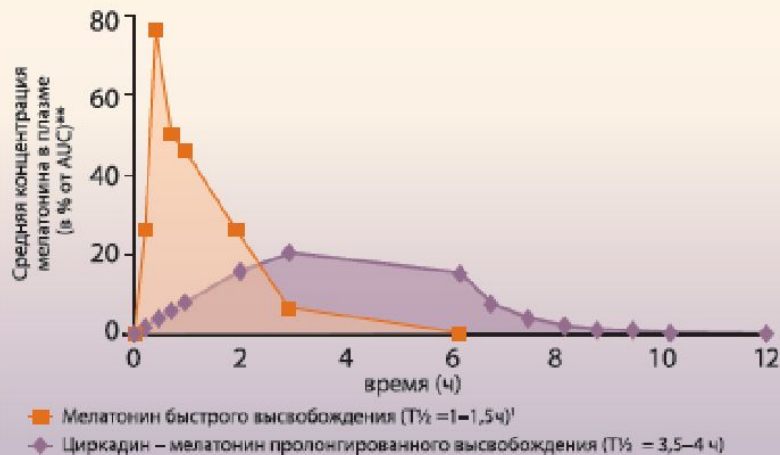
Синтетические аналоги мелатонина

- **МЕЛАТОНИН (МЕЛАКСЕН)** - 3 мг мелатонина
- Химический аналог мелатонина гормона эпифиза – 3 мг
- Регулирует цикл сон-бодрствование, нормализуя ночной сон: **ускоряет засыпание, снижает число ночных пробуждений не нарушает структуру сна**
- Способствует адаптации к смене часовых поясов
- Не нарушает мнестические нарушения
- Не вызывает возвратной бессоницы
- Не вызывает привыкания и зависимости ??
- **ПРИМЕНЕНИЕ:** как снотворное (за 30-40 мин до сна); как адаптоген при смене часовых поясов (за 1 день до перелета и в последующие 2-4 дня за 30-40 мин до сна)

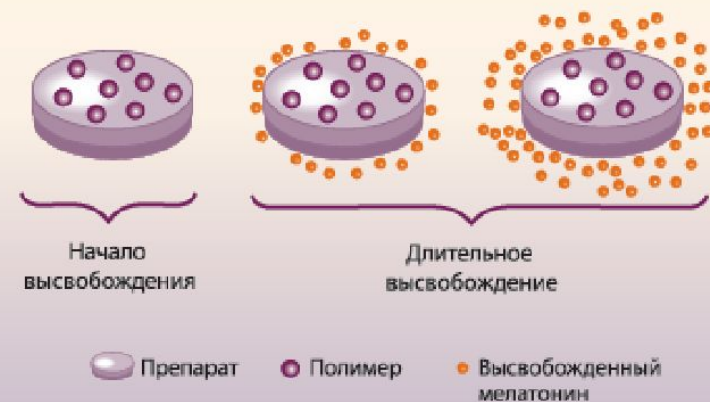
МЕЛАТОНИН (ЦИРКАДИН) – 2 мг мелатонина

**Циркадин – пролонгированный мелатонин,
действует в течение всей ночи
и сохраняет естественную структуру сна¹**

Циркадин обеспечивает поступление мелатонина в течение всей ночи в отличие от мелатонина быстрого высвобождения²



Матричный тип таблетки Циркадина обеспечивает пролонгированное высвобождение мелатонина



Фармакокинетические различия:

- МЕЛАКСЕН

$T_{1/2}$ = 40-50 мин

C_{max} = 5,610 пг/мл

T_{max} = 20-30 мин

- ЦИРКАДИН

$T_{1/2}$ = до 3.5 час

C_{max} = 1,020 пг/мл
(после еды) и 1,176
пг/мл (натощак)

T_{max} = 3 часа (после
еды) и
0,75 часа (натощак)

Синтетические аналоги мелатонина

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- Аллергические реакции
- Отеки в первую неделю приема
- Тошнота, диарея
- Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)- раздражительность, возбудимость, утомляемость, бессонница, патологические сновидения, мигрень, психомоторная гиперактивность, головокружение, сонливость;
- Редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) - изменчивость настроения, агрессивное поведение, ажитация, плаксивость, раннее утреннее пробуждение, повышение либидо, ухудшение памяти, снижение концентрации внимания, плохое качество сна.

НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ принимать совместно

- с ЛС, угнетающими ЦНС, β -адреноблокаторами
- с глюкокортикоидами

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ РАССТРОЙСТВ СНА В СООТВЕТСТВИИ С ОТЕЧЕСТВЕННЫМИ СТАНДАРТАМИ

- **бензодиазепиновые снотворные:**
нитразепам, флунитразепам, мидазолам.
- **небензодиазепиновые снотворные:** зопиклон, золпидем (не более 2-х месяцев).
- **антидепрессанты с седативным действием:**
тразадон, миансерин, амиптриптилин в малых дозах перед сном.
- ***барбитураты:*** назначаются кратковременно при неэффективности **других снотворных препаратов.**

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ РАССТРОЙСТВ СНА

- Снотворные препараты назначаются **короткими** (до 2-3 недель) и/или **прерывистыми** (2-3 раза в неделю) курсами в наименьших эффективных дозах. Общая длительность лечения не должна превышать 6-ти месяцев.

Антиастенические средства ???



Возможные мишени для действия антиастенических средств

- Наиболее характерные проявления астении

(П.В. Морозов, 2008) :

1. **Физические** (мышечная слабость, снижение выносливости)
2. **Интеллектуальные** (расстройства внимания, способности к концентрации, нарушения памяти)
3. **Психологические** (отсутствие уверенности в себе, снижение мотиваций)
4. **Сексуальные** (отсутствие либидо)

Антиастенические средства (версия 1)

- **Бромантан** разработан советскими военными медиками как средство, повышающее выносливость человека. Было выявлено, что препарат обладает еще и психостимулирующим действием. Кроме того, он маскирует употребление стероидов: все стандартные допинг-процедуры, которые практикует МОК, оказывались на фоне приема бромантана неэффективными.

- В Атланте шестнадцать российских спортсменов попали под «бромантановое» подозрение, из них семеро были дисквалифицированы. В том числе двое призеров — борец [Зафар Гулиев](#) и пловец [Андрей Корнеев](#). Скандаль удалось замять, нашлись аргументы: запрещен бромантан был в самый канун Игр, к тому же тогда еще не было веских научных доказательств того, что он является допинговым средством. Россияне подали апелляцию в спортивный арбитраж и, как ни странно, выиграли дело. Дисквалификация атлетов была упразднена судейской коллегией.

- Шестикратная олимпийская чемпионка лыжница [Любовь Егорова](#) после победы в гонке на 5 километров на чемпионате мира-97 в Тронхейме была дисквалифицирована на 2 года за использование бромантана, который уже окончательно был внесен в список запрещенных стимуляторов.
- В 2003 году допинг-тестами был выявлен прием бромантана футболистом [Егором ТИТОВЫМ](#) .

Антиастеническое средство (версия 2)

Антиастеническое средство

- **Ладастен** (бромантан, АДК 709). **Химическое название:** N-(2-адамантил)-N-(пара-бромфенил) амин.
- Ладастен разработан в ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН
- При экспериментальном и клиническом изучении доказано наличие у Ладастена психостимулирующих, анксиолитических, иммуностимулирующих свойств, антирадикального эффекта и актопротекторного действия.

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ:

Фенилалкиламины:

- АМФЕТАМИН (ФЕНАМИН) -1887 г.
- МЕТАМФЕТАМИН (ПЕРВИТИН) -1919 г.

Сиднонимины:

- **МЕЗОКАРБ** (СИДНОКАРБ) - 1970-е годы
- **ФЕПРОЗИДНИН** (СИДНОФЕН)

Пр. пурина (метилксантины):

- **КОФЕИН**

АМФЕТАМИН:

- Высокая частота парадоксальных реакций
- Узкий терапевтический диапазон: 10-15мг – повышение работоспособности > 20мг – нарастание эйфории, нарушение работоспособности
 - **Наиболее высокий риск лекарственной зависимости**

Механизм действия психостимуляторов

- Усиление высвобождения из пресинаптических окончаний норадреналина и дофамина (амфетамин = мезокарб)

ИСТОЩАЮЩИЙ ТИП ДЕЙСТВИЯ

- Кратковременное ингибирование MAO (фепрозидин, мезокарб > фенамин)
- Угнетение обратного захвата норадреналина, а больших дозах и дофамина (амфетамин)

Недостатки классических психостимуляторов

- Истошающий тип действия
- Узкий терапевтический диапазон
- Наркогенный потенциал

ЛС, “тонизирующие” ЦНС (АДАПТАГЕНЫ).

- Корень жень-шеня (настойка)
- Китайский лимонник (настойка плодов)
- Элеутерококк(экстракт из корневищ с корнями)
- Заманиха (настойка корня и корневищ)
- Аралия (настойка корня)
- Левзея (экстракт из корневищ с корнями)
- Родиола розовая (Золотой корень; экстракт и корневищ с корнями)
- Пантокрин (экстракт из пантов марала, изюбра, или пятнистого оленя)

Проблемные составляющие адаптагенов

- Проблема стандартизированных лекарственных форм
- Проблема соблюдения технологии сбора, сезона, места и подготовки лекарственных растений к приготовлению соответствующих лекарственных форм
- Четко выраженная сезонность действия: применение осенью и зимой наиболее эффективно

НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

(нейрометаболические стимуляторы,
церебропротекторы, нейропторекторы)

- Стимуляция обучения и улучшение памяти
Формирование краткосрочной и долгосрочной памяти
- Повышение устойчивости ЦНС к повреждающим воздействиям и антиамнестический эффект (восстановление памяти, нарушенной тем или иным амнезирующим фактором: ЧМТ, инсульт, гипоксия, интоксикации и т.д.)
- В отличие от психостимуляторов не вызывают истощения функциональных возможностей организма и патологического пристрастия

КЛАССИФИКАЦИЯ НООТРОПОВ

- Циклические аналоги ГАМК, препараты, содержащие молекулу ГАМК и/или стимулирующие ее синтез (**«классические ноотропы»**)
- **Истинные мнемотропы** – селективные ингибиторы холинэстеразы (галантамин, ривастигмин)

ПРЕПАРАТЫ, УЛУЧШАЮЩИЕ МОЗГОВОЙ МЕТАБОЛИЗМ:

- **Субстраты энергетического обмена** (глутаминовая кислота, янтарная кислота)
- **Фитопрепараты** (алкалоиды gingo biljba- танакан, Vinco minor L.- виноцептин, спорыньи – ницерголин)
- **Блокаторы кальциевых каналов** - циннаризин
- **Нейропептиды** (полипептиды)- церебролизин, **кортексин**
- **Аминокислоты и вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот**: глицин
- **Антигипоксанты и антиоксиданты** - оксиметилэтилпиридина сукцинат (мексидол) и т.д.

САЛЬБУТИАМИН (ЭНЕРИОН)

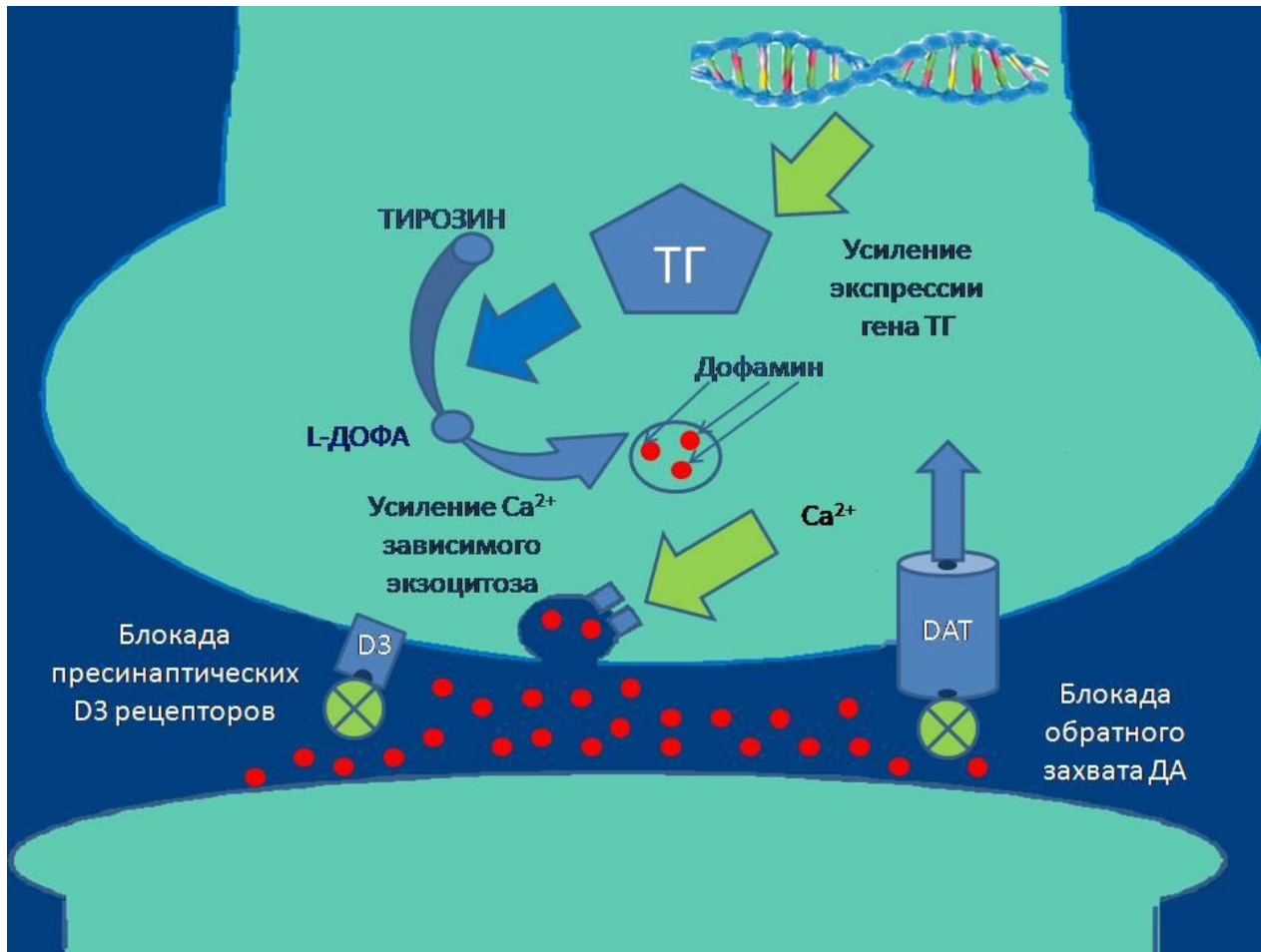
- Средство, **регулирующее метаболические процессы в ЦНС** - синтетическое соединение, близкое по строению к **тиамину** (две молекулы диизобутирата тиаминна соединены дисульфидной связью).
- В отличие от **тиамина**, способен накапливаться в клетках **ретикулярной формации, гиппокампе и зубчатой извилине**.
- Обладает высокой эффективностью при симптоматическом лечении больных с **функциональными** астеническими состояниями.

1. Фармакологические дозы тиамина достигают 100 - до 600 мг/сутки; бенфотиамина – 150- 450 мг/сутки.
!!! – 1-2 мг

ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЯ АЛЬФА-КЕТОКИСЛОТ:

- **ПИРОВИНОГРАДНОЙ** – конечный продукт аэробного гликолиза с последующим окислением образующегося АЦЕТИЛ-КоА в ЦТК.
- **АЛЬФАКЕТОГЛУТАРОВОЙ** – центральный интермедиат ЦТК, являющегося универсальным окислительным механизмом клетки – решающая роль в ее энергетическом обеспечении
- **Улучшение энергообеспечения нейрона (ноотропоподобный эффект)**

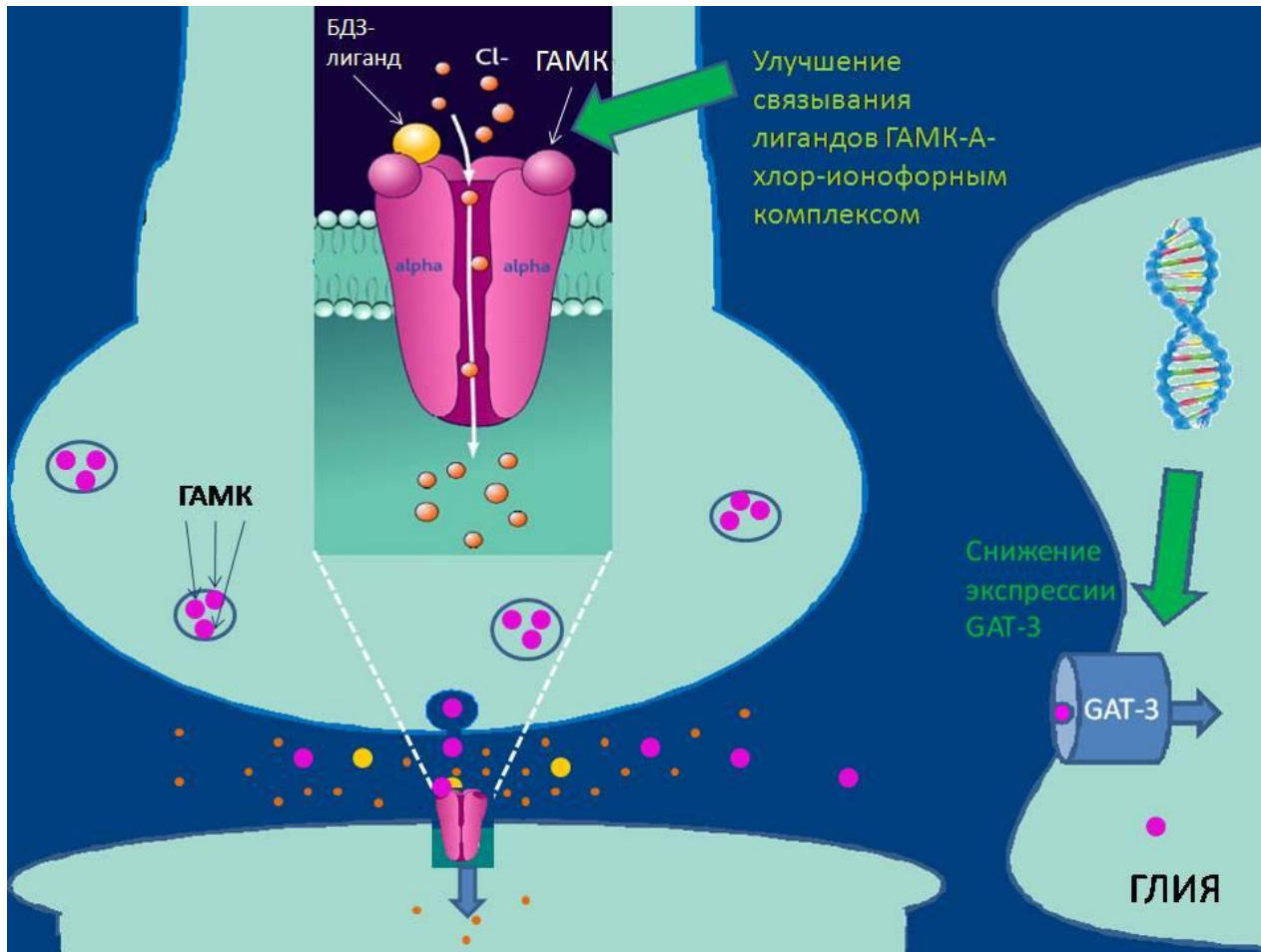
Механизм действия Ладастена (I)



Принципиальное отличие - усиление синтеза дофамина *de novo*.

- Увеличивает уровень мРНК тирозингидроксилазы в вентральной области покрышки и гипоталамусе, что коррелирует с динамикой накопления L-ДОФА и ДА в прилежащем ядре и максимумом проявлений поведенческих эффектов
- Способность индуцировать *de novo* биосинтез катехоламинов (о чем свидетельствует накопление L-ДОФА), определяет «**неистоцющий**» тип действия Ладастена, выгодно отличающий препарат от «классических» психостимуляторов

Механизм действия Ладастена (II)



КЛАССИФИКАЦИЯ НООТРОПОВ

- Циклические аналоги ГАМК, препараты, содержащие молекулу ГАМК и/или стимулирующие ее синтез (**«классические ноотропы»**)
 - **Истинные мнемотропы** – селективные ингибиторы холинэстеразы (галантамин, ривастигмин)
- ПРЕПАРАТЫ, УЛУЧШАЮЩИЕ МОЗГОВОЙ МЕТАБОЛИЗМ:**
- **Субстраты энергетического обмена** (глутаминовая кислота, янтарная кислота)
 - **Фитопрепараты** (алкалоиды gingo biljba- танакан, Vinco minor L.- виноцептин, спорыньи – ницерголин)
 - **Блокаторы кальциевых каналов** - циннаризин
 - **Нейропептиды** (полипептиды)- церебролизин, **кортексин**
 - **Аминокислоты и вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот:** глицин
 - **Антигипоксанты и антиоксиданты** - этилметилгидроксипиридина сукцинат (мекиприм) и т.д.

«Классические» ноотропы»

ПИРАЦЕТАМ (НООТРОПИЛ; ПИРАЦЕТАМ-АКОС; ЛУЦЕТАМ)

ГАММА-АМИНОМАСЛЯНАЯ КИСЛОТА (АМИНАЛОН)

НЕЙРОБУТАЛ: Са-соль гамма-оксимасляной кислоты - продукт метаболического превращения ГАМК

ФЕНИБУТ; ФЕНИБУТ-АНВИ – бета-фенил ГАМК

ПИКАМИЛОН - Na соль N- никотиноил-ГАМК

ГОМОПАНТОТЕНОВАЯ КИСЛОТА (ПАНТОГАМ;

КАЛЬЦИЯ ГОПАНТЕНАТ) - Са соль D-

гомопантотеновой кислоты, где ее фрагмент бета-аланин заменен на ГАМК)

ПИРИТИНОЛ(ПИРИДИТОЛ, ЭНЦЕФАБОЛ, ЭНЕРБОЛ)

- две молекулы пиридоксина, соединенные дисульфидной связью

ФЕНОТРОПИЛ

«Классические» ноотропы»

- Классические ноотропы (пирацетам, пантогам, пикамилон, фенибут, нейробутал) обладают специфическим «медленным» компонентом действия ► **ноотропным** (проявляется к 30-му дню терапии)
- И неспецифическим «быстрыми» эффектами ► в **основном транквилизирующим** (фенибут, пикамилон, пантогам) **и психоактивирующим** (пирацетам)- выявляется к 14 дню терапии; Аведисова А.С., Панюшкина С.В., 1995).
- У **фенотропила** данный эффект проявляется **после однократного введения**

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ «КЛАССИЧЕСКИХ» НООТРОПОВ:

- **Пирацетам** облегчают межполушарную транскаллозальную передачу в ЦНС ► улучшение межполушарного и внутриполушарного переноса информации; **Пирацетам** повышает в ЦНС скорость синтеза РНК, ДНК и протеинов - улучшение образования информационных макромолекул.
- **Пирацетам и ряд других ноотропов** стабилизируют клеточные мембраны ► улучшение и восстановление их морфо-функциональных показателей.
- Оптимизация энергообеспечения нейронов (нейрометаболическая адаптация) достигается путем повышения синтеза и оборота АТФ , увеличения поступления глюкозы через мембраны нейронов и ее утилизации .

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ «КЛАССИЧЕСКИХ» НООТРОПОВ:

- ГАМК: (ГАМК-Т) – 1. переаминирование с образованием глутаминовой кислоты – при определенных условиях используется как дополнительный источник энергии в процессах аэробного метаболизма и ЯПА ► ГАМК выступает в качестве субстрата энергетически выгодного шунта ГАМК (переаминирование обходится без синтеза макроэргической связи АТФ). 2. ЯПА (НАД-зависимая ДГ ЯПА) окисляется в янтарную кислоту и ее углеродная цепь включается в ЦТК на уровне сукцината: (+)
- ГАМК: улучшает кровоснабжение нейронов (> количество активных капилляров в единице объема ткани головного мозга) - улучшение распределения кислорода и энергетических субстратов между глиальными элементами и нейронами.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ «КЛАССИЧЕСКИХ» НООТРОПОВ:

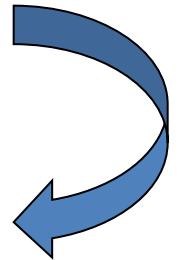
- Острая, хроническая или резидуальная церебро-органическая недостаточность, когнитивные расстройства ЦНС, астенические состояния различного происхождения, интеллектуально-мнестические нарушения при сосудистых, травматических, инфекционных, токсических, дегенеративных и других поражениях головного мозга.
- Ноотропное действие обнаруживается и у практически здоровых лиц в условиях чрезмерных психологических нагрузок ► для уменьшения проявлений астенизации и повышения эффективности высших интегративных функций мозга.

Проблемные составляющие

- **НЕЙРОБУТАЛ:** Са-соль гамма-оксимасляной кислоты - продукт метаболического превращения ГАМК

?

- **ОКСИБУТИРАТ НАТРИЯ-** Na-соль гамма-оксимасляной кислоты - продукт метаболического превращения ГАМК



Проблемные составляющие

- **ПИРАЦЕТАМ** -2 оксо-1-пирролидон-ацетамид
1977г (UCB, Бельгия)
- **ФЕНОТРОПИЛ** – N-карбомоил-метил-4-фенил-2-пирролидон
(2003г, РФ)
- Фенотропил® разработан в Институте медико-биологических проблем в качестве средства, повышающего физическую и психическую работоспособность космонавтов на различных этапах космических полетов.
- Действие Фенотропила проявляется **с однократной дозы**
- Повышении физической работоспособности
- **Включен Всемирным антидопинговым агентством в список запрещенных препаратов**

ГОМОПАНТОТЕНОВАЯ КИСЛОТА

- Действует предположительно как антагонист пантотеновой кислоты, в силу чего способен вмешиваться в энергетический обмен, и порой губительно.

Применение данного препарата в Японии было прекращено в начале 1990-х после ряда смертельных осложнений, протекавших в виде Рейе-подобного синдрома*, синдрома Ретта** и т.д.

- [Abnormal fatty acid metabolism in patients in hopantenate therapy during clinical episodes. Matsumoto M, Kuhara T, Inoue Y, Shinka T, Matsumoto I. J Chromatogr. 1991 Jan 2;562\(1-2\):139-45.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2026687)

[A case of the Rett syndrome with acute encephalopathy induced during calcium hopantenate treatment. Sasaki T, Minagawa M, Yamamoto T, Ichihashi H. Brain Dev. 1991;13\(1\):52-5.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2063999)

[Reye-like syndrome following treatment with the pantothenic acid antagonist, calcium hopantenate. Noda S, Umezaki H, Yamamoto K, Araki T, Murakami T, Ishii N. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988 Apr;51\(4\):582-5.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3379435)

ПРЕПАРАТЫ, УЛУЧШАЮЩИЕ МОЗГОВОЙ МЕТАБОЛИЗМ:

- **Субстраты энергетического обмена**

Глутаминовая кислота

- Улучшает мозговой метаболизм за счет последовательного превращения в ГАМК, ЯПА и янтарную кислоту ► повышает скорость окисления сукцината и стимулирует весь цикл Кребса. Способствует нейтрализации и выведению из организма аммиака, повышает устойчивость ЦНС к гипоксии.

Янтарная кислота

Истинные мнемотропы

- Галантамин (РЕМИНИЛ)
- Ривастигмин (ЭКСЕЛОН)
 - ☺ Селективное ингибирование ХЭ в гиппокампе и корковых структурах
 - ☺ Повышение чувствительности Н-холинорецепторов в ЦНС
 - ☺ Замедление образования фрагментов белкового β -предшественника амилоида



- **Кортексин-** препарат полипептидной природы – представляет собой **лиофилизат**, полученный путём уксуснокислой экстракции из коры головного мозга крупного рогатого скота
- Содержит низкомолекулярные активные нейропептиды, молекулярный вес которых не превышает 10 000 дальтон, что достаточно для проникновения через **гематоэнцефалический барьер.**

Спектр фармакологической активности кортексина

- **НООТРОПОПОДОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ** (улучшает процессы обучения и памяти, концентрацию внимания, стимулирует репаративные процессы в головном мозге, ускоряя восстановление его функций после стрессорных воздействий)
- **ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ** (преимущественное действие на ЦНС и функции коры головного мозга)
- **НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ И НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ** (снижает цитотоксический отек мозга, включая острое и хроническое повреждение нейронов, уменьшает токсические эффекты нейротропных веществ)
- **ПРОТИВОСУДОРОЖНОЕ ДЕЙСТВИЕ** (уменьшает титр аутоантител к NMDA-рецепторам)

Одним из механизмов возрастной инволюции органов и тканей и развития возрастных заболеваний является снижение с возрастом синтеза и секреции эндогенных регуляторных пептидов и ослабление чувствительности к ним клеток-мишеней.

- Экзогенное введение регуляторных пептидов ведет к высвобождению пептидов, для которых исходный пептид служит индуктором
(регуляторный пептидный каскад)

N.V.

- Следовательно, эффекты от применения пептидов могут сохраняться достаточно долго



Механизм действия кортексина

- Активирует пептиды нейронов и **нейротрофические функции мозга**, стимулируя в ЦНС репаративные процессы
- Повышает эффективность энергетического метаболизма клеток мозга, улучшает внутриклеточный синтез белка (активация синтеза РНК и ферментов энергетического метаболизма)
- Регулирует процессы перекисного окисления липидов в клетках головного мозга, снижает образование свободных радикалов, блокируя процессы свободнорадикального окисления.

Механизм действия кортексина

- Устраняет дисбаланс тормозных и возбуждающих аминокислот, за счет ГАМК-положительного действия
- Улучшение метаболизма таких нейромедиаторов в ЦНС как дофамин и серотонин

Применение кортексина в неврологии и психиатрии

Нарушения
мозгового кровообращения

Судорожные состояния, снижение
способности к обучению, задержка
психомоторного развития у детей



Черепно-мозговые травмы
и их последствия,
энцефалопатии различного
генеза

Острая, хроническая или
резидуальная церебро-органическая недостаточность, когнитивные
и интеллектуально-мнестические
нарушения

Спасибо за внимание

