

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра фармакології та фармакогнозії

ЗАТВЕРДЖУЮ

Зав. кафедри  (проф. Я. В. Рожковський)

«_27_»_08_2021р.

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ЛЕКЦІЇ

Навчальна дисципліна: "Фармакологія"

Лекція № 5. "Фармакологія психотропних засобів пригнічувальної дії (нейролептики, транквілізатори, психоседативні)"

Курс:	3	Медичний - "медицина"
	3	Фармацевтичний факультет - "фармація"
	2	Стоматологічний - "стоматологія"

Лекцію розробив:

к.мед.н., доц. Шемонаєва К.Ф.

Лекцію обговорено на методичній

наradі кафедри «27»_08_2021р.

Протокол № 1.

Одеса – 2021 р.

Лекція № 5:

"Фармакологія психотропних засобів пригнічувальної дії (нейролептики, транквілізатори, психоседативні)" - 1 рік

1. Актуальність теми. Обґрунтування теми.

Нейролептики і транквілізатори — психотропні препарати з депримуєчим (пригнічуючим) впливом на ЦНС. Під депресантами ЦНС розуміють речовини різного походження, здатні знижувати збудливість вищих відділів ЦНС. Нейролептики — група психотропних препаратів з первинною блокуючою дією на певні медіаторні системи мозку — мають здатність купірувати психомоторне збудження різного генезу і послабляти розлади сприйняття, мислення і соціальної поведінки у рамках психозу.

Транквілізатори близькі до нейролептиків, але здатні вибірково пригнічувати явища емоційної нестійкості, напруженості, страху (антифобічна), послабляють прояви дезадаптації до несприятливих чинників зовнішнього середовища, тобто мають протитривожну (анксіолітичну) дію. Препарати цієї групи різною мірою чинять протисудомну, міорелаксантну, седативно-снودійну, вегетостабілізуючу дії. Введення транквілізаторів в клінічну практику значно розширило можливості лікування ряду нервових і психічних захворювань.

Кількість психотропних засобів, використовуваних в клінічній практиці, має тенденцію до збільшення і, на жаль, застосування їх виходить з-під лікарського контролю. Психоседативні засоби мають широкий фармакологічний спектр від психоседативної до вегетотропної і спазмолітичної дії.

2. Цілі лекції (мета):

- навчальні

- *Знати:* фармакологію лікарських засобів депримуєчого впливу на ЦНС, що впливають на адренергічну передачу еферентної частини нервової системи.
- *Уміти:* обґрунтувати вибір і виписати препарати депримуєчої дії на ЦНС в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання.

- виховні

- Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань препаратів депримуєчої дії на ЦНС у практичній діяльності лікаря.

3. План та організаційна структура лекції.

№ п/п	Основні етапи лекції та їх зміст	Цілі у ступенях абстракції	Тип лекції. обладнання лекції	Розподіл часу
I.	Підготовчий етап			
1.	Визначення навчальної			5%

№ п/п	Основні етапи лекції та їх зміст	Цілі у ступенях абстракції	Тип лекції. обладнання лекції	Розподіл часу
	мети			
2.	Забезпечення позитивної мотивації.			
II.	Основний етап			
3.	Викладення лекційного матеріалу за планом: 1. Особливості психотропних препаратів. 2. Класифікація психотропних препаратів. 4. Нейролептики. Класифікація, фармакокінетика, основні фармакологічні властивості, показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків. 5. Транквілізатори. Класифікація, фармакокінетика, основні фармакологічні властивості, показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків. 6. Психоседативні препарати. Класифікація, фармакокінетика, основні фармакологічні властивості, показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків.		Комбінована, методичні розробки, презентація, мультимедійний проектор	90%
III.	Заключний етап.			
	Резюме. Висновки. Відповідь на запитання. Завдання для самопідготовки.			5%

4. Зміст лекційного матеріалу:

"Фармакологія психотропних засобів пригнічуваної дії (нейролептики, транквілізатори, психоседативні)"

Психотропні засоби (від грец. *Psyche* - «душа, дух, свідомість», *tropos* - «напрямок») регулюють психічні функції: емоції, мислення, пам'ять, мотивацію поведінки і психомоторну активність. Лікарські засоби цієї групи застосовують для лікування психозів, депресії, тривожних розладів, відставання в психічному розвитку, а також у психічно здорових людей для зменшення тривоги, емоційної напруги і втоми.

Психотропні засоби змінили клінічну картину і перебіг психічних захворювань (лікарський патоморфоз). Більшість нозологічних форм протікає в даний час в редукованому вигляді: з успішним результатом, переважанням атипичних, маскованих і прихованих варіантів. Наприклад, діагноз «шизофренія» перестав позначати неминучий результат в слабоумстві, хворі отримали можливість продовжувати соціально активне життя.

Психотропні засоби діють на кору великих півкуль, лімбічну систему (гіпокамп, амігдал), стріатум, таламус, гіпоталамус, ретикулярну формацію.

НЕЙРОЛЕПТИКИ (АНТИПСИХОТИЧНІ ЗАСОБИ)

Антипсихотичні засоби (від грец. *Anti* - «проти», *psyche* - «душа, дух») надають антипсихотичний вплив: зменшують інтенсивність марення і галюцинацій, гостроту емоційних переживань, агресивність та імпульсивність поведінкових реакцій, купірують психомоторне збудження. Вплив окремих антипсихотичних засобів на психічну активність різниться. Засоби з седативним ефектом - нейролептики (від грец. *Neuron* - «нерв», *lepticos* - «здатний сприймати») - можуть викликати нейролептичний синдром, що виявляється млявістю, апатією, сонливістю, послабленням особистісної ініціативи, паралічем волі, втратою інтересу до навколишнього, загальмованістю мислення без втрати свідомості і здатності до руху. Антипсихотичні засоби з активуючою дією послаблюють негативні симптоми психозу: депресію, аутизм, кататонію. Антипсихотичні засоби застосовують для лікування гострих і хронічних психозів (шизофренії, органічного, інтоксикаційного, дитячого, старечого психозу), психопатій, купірування психомоторного збудження, абстинентного синдрому.

Ідеальний антипсихотичний засіб має володіти широким спектром антипсихотичної дії, тобто має бути ефективно при різних синдромальних варіантах і стадіях перебігу психозів, впливати на психопродуктивні, афективні, негативні і когнітивні порушення, викликати швидкий терапевтичний ефект, зберігати терапевтичну дію при тривалому прийомі, не повинно викликати екстрапірамідні розлади, гіперпролактинемію і інші побічні ефекти. Серйозною проблемою залишається створення малотоксичних

антипсихотичних засобів, що усувають негативні і когнітивні розлади, здатних підтримувати соціальну і професійну адаптацію хворих.

Залежно від особливостей фармакологічної дії розрізняють антипсихотичні засоби з **седативним** ефектом (нейролептики), вираженим **антипсихотичним** ефектом, а також **атипові** засоби.

Механізми дії антипсихотичних засобів

Антипсихотичні засоби блокують рецептори дофаміну, деякі засоби цієї групи є також антагоністами α - адренорецепторів, м- холінорецепторів, H_1 -рецепторів і серотонинових рецепторів типу 5-HT₂, активують 5-HT₁-рецептори.

Антипсихотична дія

На початку лікування антипсихотичні засоби надають глобальний антипсихотичний ефект: недифференційовано і рівномірно усувають гострі прояви психозу (страх, агресію, розгубленість, манію). Феноменологічески цей ефект нагадує дію шоківих методів терапії. Потім протягом декількох тижнів розвивається селективна антипсихотична дія, спрямована на окремі симптоми-мішені. При цьому антипсихотичні засоби послаблюють продуктивну, афективну і негативну, дефіцитарну симптоматику психозів. Вони зменшують інтенсивність галюцинацій і марення, труднощі в програмуванні адекватної поведінки, стереотипію (мимовільне повторення одноманітних, безцільних, позбавлених виразності рухів). Антипсихотичні засоби з активуючим ефектом володіють антидепресивними властивостями, покращують пізнавальну діяльність, зменшують явища аутизму (занурення в світ особистих переживань з активним відстороненням від зовнішнього світу), інертність психічних процесів і кататонію (тривале збереження хворим незручною пози), відновлюють комунікативні навички і здатність до абстрактного мислення.

В організації психічної діяльності важливу роль відіграють дофамінергічні провідні шляхи головного мозку. В ЦНС функціонують кілька дофамінергічних проєкцій.

- **нігростріарна** система - складається з аксонів нейронів чорної субстанції середнього мозку, що утворюють синапси на нейронах стріатума (переважно в хвостатому ядрі). Містить 80% дофаміну головного мозку, **регулює надходження інформації в кору великих півкуль і моторику**.

- **мезолімбічна** система - шлях від середнього мозку до лімбічної системи. **Регулює емоційно-мотиваційне реагування**.

- **мезокортикальна** система - проєкції від середнього мозку до кори лобової і скроневої частки. **Бере участь у формуванні адекватної поведінки, індивідуальних поведінкових програм і плану дій**.

- **тубероінфундибулярна** система - проєкція від гіпоталамуса до гіпофіза. **Контролює секрецію пролактину і гормону росту**.

Рецептори дофаміну локалізуються також в **тригерній** зоні блювотного центру та ядрі солитарного тракту, їх активація викликає блювоту.

Психози виникають при порушенні діяльності нігростріарної, мезолімбічної (продуктивні, афективні симптоми) і мезокортикальної (негативні симптоми) систем. У дофамінергічних синапсах цих проєкцій

збільшується викид дофаміну, гальмуються його нейрональне захоплення і окислення в норадреналін (зменшується активність дофамін- β -гідроксилази).

У нормі ростральні ядра входять до складу стріатума хвостатого ядра пропускають в кору тільки істотну інформацію і вгашують перешкодообразну, але при психозах через гіперфункції дофамінергічних синапсів порушується селекція інформації, що спрямовується в кору. Відбувається «затоплення» свідомості другорядною інформацією з розладом адекватного реагування, уваги і сприйняття. Накопичення дофаміну в стріатуме порушує також рухові функції. Підвищена збудливість дофамінергічних синапсів лімбічної системи проявляється неадекватним реагуванням.

Антипсихотичні засоби за конкурентним принципом блокують рецептори дофаміну, переважно D_2 рецептори (для прояву клінічного ефекту необхідна блокада приблизно 70% рецепторів). Похідні тіоксанта поряд з D_2 -рецепторами блокують D_1 -рецептори.

Як відомо, D_1 -рецептори активують аденілатциклазу, що стимулює продукцію цАМФ. D_2 рецептори інгібують аденілатциклазу і пригнічують синтез цАМФ, а також збільшують вихідний струм K^+ і зменшують проникність кальцієвих каналів. D_1 -рецептори переважають у нігростріарній системі, D_2 рецептори зосереджені в нігростріарній, мезолімбічній системах, гіпоталамусі, передній долі гіпофіза, тригерній зоні блювотного центру та ядрі солитарного тракту.

Блокада антипсихотичними засобами перезбуджених рецепторів дофаміну пригнічує підвищену активність лімбічної системи, відновлює здатність стріатума гасити інформаційні перешкоди та регулювати довільні рухи. Слід враховувати тривалість блокади D_2 -рецепторів: чим нетриваліша блокада, тим менше змінюються фізіологічні функції дофаміну. Атипові антипсихотичні засоби з короткочасним блокуючим ефектом послаблюють негативну симптоматику психозів, навпаки, хлорпромазин, які тривалий час блокують D_2 рецептори, може викликати нейролептичний синдром.

Антипсихотична дія в деякій мірі обумовлена взаємодією лікарських засобів з рецепторами серотоніну. Блокада 5-НТ_{2A} рецепторів кори великих півкуль послаблює негативну дефіцитарну симптоматику психозів, депресію, покращує пізнавальні функції. Блокада 5-НТ_{2C} рецепторів викликає протитревожний ефект, підвищує апетит. Активація 5-НТ₁-рецепторів підсилює антипсихотичну дію, зменшує негативну симптоматику, депресивні і екстрапірамідні розлади.

Повна лікувальна дія антипсихотичних засобів при хронічних психозах розвивається тільки через кілька тижнів регулярного прийому, хоча рецептори блокуються набагато швидше. Передбачається, що для реалізації антипсихотичного ефекту необхідні адаптаційні перебудови в структурах головного мозку, спрямовані на зміну експресії генів, синтезу білка і модифікацію синаптичних процесів.

Седативна дія

Антипсихотичні засоби з седативним ефектом (нейролептики) **купирують** психомоторне (галюцинаторно-маячне, маніакальне) збудження і

можуть викликати нейролептичний синдром. Ці ефекти обумовлені блокадою α - адренорецепторів в ретикулярної формації середнього мозку і рецепторів дофаміна в лімбічній системі. Деякі антипсихотичні засоби пригнічують ретикулярну формацію завдяки м- холіноблокуючою дії і антагонізму з H_1 -рецепторами.

Гіпотермічна дія

Антипсихотичні засоби в поєднанні з фізичним охолодженням **знижують** температуру тіла при лихоманці і викликають гіпотермію у здорових людей. Вони пригнічують центр теплопродукції гіпоталамуса за рахунок блокади його α - адренорецепторів і рецепторів серотоніну, розширюють судини шкіри і збільшують тепловіддачу як антагоністи α - адренорецепторів . Керовану гіпотермію, що викликається антипсихотичними засобами, використовують в анестезіології для підвищення стійкості тканин до гіпоксії при операціях з екстракорпоральним кровообігом. Антипсихотичні засоби застосовують при лихоманці в разі неефективності жарознижуючих засобів.

Протиблювотна дія

Антипсихотичні засоби, блокуючи D_2 рецептори в **тригерній** зоні блювотного центру та ядрі солитарного тракту, усувають нудоту і блювоту при гострих отруєннях, перитоніті, променевої хворобі, злоякісних пухлинах, променевої терапії та хіміотерапії. Є антагоністами дофаміноміметика апоморфіна . Антипсихотичні засоби - похідні фенотіазину і бутирофенони купірують також блювоту вестибулярного походження. Антипсихотичні засоби не застосовують при нудоті і блювоті вагітних через тератогенний ефект.

Антипсихотичні засоби пригнічують наполегливу патологічну **гикавку** , наприклад, при пухлини спинного мозку.

Інші вегетотропні ефекти характерні тільки для окремих антипсихотичних засобів.

Ортостатична гіпотензія

Антипсихотичні засоби з седативним ефектом (**нейролептики**) як α -адреноблокатори знижують АТ по **ортостатичному** типу. Через кілька тижнів після початку терапії настає толерантність до гіпотензивного ефекту. У великих дозах антипсихотичні засоби пригнічують судиноруховий центр довгастого мозку.

Дія на функції серця

Антипсихотичні засоби можуть викликати синусову **тахікардію** в результаті блокади м- холінорецепторів серця і рефлексорної реакції на зниження артеріального тиску. Вони також подовжують ефективний рефрактерний період і потенціал дії кардіоміоцитів . Зміна цих електрофізіологічних показників супроводжується у частини хворих подовженням інтервалу *QT*, що створює ризик розвитку шлуночкової тахікардії типу «піруета», фібриляції шлуночків і гострої недостатності кровообігу.

Дія на ендокринні залози

Антагоністи D_2 -рецепторів збільшують продукцію **пролактину** лактотропними клітинами передньої долі гіпофіза. Цей ефект проявляється при прийомі антипсихотичних засобів навіть у малих дозах, так як в гіпофізі

відсутній гематоенцефалічний бар'єр . При гіперпролактинемії у **жінок** порушується менструальний цикл, знижується лібідо, виникають галакторея , безпліддя, відбувається вирилізація. У **чоловіків** гіперпролактинемія проявляється імпотенцією, гінекомастією, безпліддям. Тривалий перебіг гіперпролактинемії викликає психічні порушення (депресію, тривогу, ворожість), остеопороз, серцево-судинні захворювання, ожиріння, рак молочних залоз. Гіперпролактинемія стабільно зберігається протягом усього часу лікування антипсихотичними засобами, але швидко **припиняється** після їх скасування.

М- холіноблокуюча дія

Антипсихотичні засоби можуть викликати ефекти блокади м-холінорецепторів . Антагонізм з **центральними** м- холінорецепторами нівелює екстрапірамідні порушення, але може супроводжуватися погіршенням когнітивних функцій. Блокада **периферичних** м- холінорецепторів проявляється розширенням зіниць, пригніченням акомодатції, тахікардією, сухістю в роті, зменшенням секреції бронхіального слизу і шлункового соку, розслабленням гладкої мускулатури кишечника і сечового міхура. Хлорпромазин викликає міоз внаслідок вираженого антагонізму з α -адренорецепторами .

Дія на рухову сферу

При одноразовому прийомі антипсихотичні засоби **зменшують** тонус скелетної мускулатури і рухову активність, послаблюючи вплив, що активує ретикулярна формація на спинний мозок.

Вплив антипсихотичних засобів на судомний процес складний і неоднозначний. Вони можуть як лікувати судомі і підсилювати дію протисудомних засобів, так і збільшувати готовність до судом і полегшувати їх розв'язання. Судомний ефект постійно проявляється у хворих на епілепсію. Найбільша небезпека судом виникає при призначенні похідних фенотіазину з аміно -алкільним радикалом і засоби бензодіазепінового ряду клозапіна . Судорожна дія менш характерно для похідних фенотіазину з піперидинового і піперазиновими гетероциклами , рисперидона і кветіапіна . Похідні бутирофенона надають варіабельну і непередбачувану дію на судомний процес. Антипсихотичні засоби не призначають при епілепсії, якщо хворі не отримують протисудомного лікування.

При систематичному застосуванні антипсихотичні засоби викликають серйозні розлади в **руховій** сфері. Найбільш важкі неврологічні ускладнення розвиваються при тривалому застосуванні сильних антипсихотичних засобів, що блокують більше 80% D_2 -рецепторів. Менш небезпечні тиорідазин , періціазін , похідні тіоксанта і атипівні антипсихотичні засоби. Вплив антипсихотичних засобів на моторику описано в табл. 25-2. Найчастіше ускладнення - паркінсонізм (у 30-50% хворих), найбільш важке - пізня дискінезія (у 15-30%).

Екстрапірамідні побічні ефекти ускладнюють перебіг основного захворювання, збільшуючи вираженість афективних, негативних і когнітивних розладів.

В спектрі побічних ефектів антипсихотичних засобів - **нейролептичний синдром, депресія**, пригнічення **дихального** центру, ортостатична **гіпотензія**, **тахікардія**, подовження інтервалу *QT* на ЕКГ з небезпекою виникнення шлуночкової тахікардії типу «піруета» і фібриляції шлуночків, посилення серцевої недостатності, гіперпролактинемія, збільшення маси тіла, дисліпідемія, гіпотиреоз, цукровий діабет 2-го типу, блокада м-холінорецепторів, лейкопенія до агранулоцитозу, анемія, тромбоцитопенія, фотодерматоз, алергічні реакції. Хлорпромазин може викликати помутніння рогівки і кришталика, холестатичну жовтяницю алергічної природи, надає сильне місцеве подразнюючу дію.

Антипсихотичні засоби всмоктуються з кишечника (біодоступність - 60-80%), в значній мірі зв'язуються з білками плазми (85-99%), проникають через гематоенцефалічний бар'єр і плаценту. У печінки більшість антипсихотичних засобів окислюються системою цитохрому Р-450 (ізоферменти піродин 1A2, 2D6, 3A4) до неактивних метаболітів. Важливий виняток становлять речовини з вираженою антипсихотичною активністю - 7-гідроксіхлорпромазин, мезорідазін (продукт тиорідазина), N- деметильовані похідні фенотіазинів і 9-гідроксирисперидону.

АНТИПСИХОТИЧНІ ЗАСОБИ З СЕДАТИВНИМ ЕФЕКТОМ (НЕЙРОЛЕПТИКИ)

Похідні фенотіазину з аміноалкільним радикалом

Похідні фенотіазину з аміноалкільним радикалом хлорпромазин і левомепромазин надають тільки помірний антипсихотичний ефект і сильну седативну дію. Купирують галюцинаторно-маячне і маніакальне збудження (левомепромазин викликає сон). У перші дні лікування хлорпромазином і Левомепромазином виникають млявість, сонливість, відчуття цілковитої байдужості, почуття тупості в голові, моторна загальмованість. Ці прояви нейролептичного синдрому суб'єктивно переносяться важко. Крім того, хлорпромазин викликає депресію.

Антипсихотичні засоби з седативним ефектом потенціюють дію наркотичних, снодійних засобів, етанолу, анальгетиків. Левомепропазін самостійно виявляє виражені анальгетичні властивості, його призначають хворим на злоякісні пухлини, оперізуючий герпес, невралгією трійчастого нерва, хворобливими м'язовими спазмами.

Хлорпромазин і левомепромазин володіють сильним гіпотермічним, але помірним протиблювотним ефектом. У перші дні застосування викликають ортостатичну гіпотензію. Блокують α - адренорецептори, 5-HT_{2A} рецептори, м-холінорецептори і H₁-рецептори.

Лікарський паркінсонізм характеризується акінеторігидним синдромом і протікає легше, ніж при застосуванні засобів з вираженим антипсихотичним ефектом.

Алімемазін володіє більш слабкими седативними, протиблювотними і α -адреноблокуючими властивостями, ніж хлорпромазин, але є ефективним

міотропним спазмолітиком, антигістамінним і антисеротоніновим засобом, покращує сон. У дії алімемазін розрізняють 2 фази: спочатку розвивається протитревожний ефект з вираженим зниженням тонуусу скелетних м'язів і фізичної слабкості; через 1,5-2 тижні проявляється тимоаналептичним ефектом. Застосовується як при психозах, тривожних станах і тривожної депресії, так і при інсомнії, алергічних дерматозах, хвороби Мен'єра, виразковій хворобі, коліті, предместруальному синдромі, дисменореї, для підготовки хворих до езофагогастродуоденоскопії. Алімемазін рідко викликає рухові порушення і артеріальну гіпотензію.

Похідні фенотіазину з піперидиновим радикалом

Періціазін і тіоридазин володіють помірними антипсихотичними, седативними і вираженими протитревожними властивостями. Протитревожна дія проявляється усуненням страху, тривоги, агресивної напруги, маніакальною екзальтації і не супроводжується млявістю, загальмованістю, сонливістю і емоційною пригніченістю. Більш того, в малих і середніх дозах періціазін і тіоридазин надають антидепресивну дію при уповільненій шизофренії. Їх застосовують при шизофренії з неврозоподібним плином, тривожних розладах, хронічному алкоголізмі, афективних змішаних станах, коли поєднуються симптоми депресивного і маніакального полюсів.

У педіатричній практиці періціазін і тіоридазин призначають в якості коректорів поведінки при емоційної нестабільності, гіперзбудливості, розладах контакту, надлишкової моторної активності, агресії, нав'язливих станах. У літніх людей ці препарати купірують порушення при деменції, зменшують сплутаність свідомості, старечий свербіж. Періціазін і тіоридазин рідко викликають паркінсонізм.

При терапії тіоридазином виникає небезпека кардіотоксичних ефектів (подовження інтервалу QT з шлуночкової тахікардією типу «піруета»), ортостатичної гіпотензії, а також ускладнень, пов'язаних з вираженою блокадою периферичних m -холінорецепторів. У великих дозах тіоридазин у 3-14% хворих викликає токсичну ретинопатію в результаті порушення синтезу родопсину в еліпсоїд паличок.

Похідні бутирофенона

Дроперидол виявляє седативну, протисудомну, протиблювотну, протишокову дію. При щоді усуває спазм судин і покращує перфузію органів, так як знижує центральний симпатичний тонус і м'яко блокує периферичні α -адренорецептори. Дроперидол застосовують для нейролептаналгезії, премедикації при наркозі, купірування психомоторного збудження, судом, блювоти, набряку легенів, гіпертонічному кризі, в комплексній терапії шоку.

Антипсихотичні засоби з вираженим антипсихотичним ефектом

Антипсихотичні засоби цієї групи показані як для купірування гострого психозу (в комбінації з седативними анксиолітиками), так і для тривалої терапії психічних захворювань, особливо якщо вони протікають з явищами загальмованості.

Похідні фенотіазину з піперазиновим радикалом

Перфеназін , трифлуоперазин і флуфеназин надають антипсихотичний вплив без вираженого седативного компонента. Таку дію називають інцізивною . При курсовому застосуванні в малих дозах антипсихотичні засоби підвищують активність хворих, відновлюють мотиваційну сферу, у хворих з'являється інтерес до свого стану, рідним, навколишнього світу. Лікарські засоби цієї групи створюють прагнення до діяльності, збільшують моторну активність, послаблюють негативні симптоми (аутизм, мовне збіднення). Перфеназін надає селективну антипсихотичну дію при вербальному галлюцинозі .

Гіпотермічний ефект піперазинових похідних фенотіазину слабкий, протиблювотна дію виражено в значній мірі (трифлуоперазин в 18-20 разів, перфеназін - в 5-10 разів активніше хлорпромазина). Препарати, надаючи м'яку α - адреноблокуючу дію, не викликають гіпотензії, не блокують м-холінорецептори , H_1 -рецептори або виявляють ці властивості в мінімальному обсязі. Значно стимулюють продукцію пролактину.

Паркінсонізм і інші порушення рухової сфери протікають у важчій формі, ніж при застосуванні антипсихотичних засобів з седативним впливом (нейролептиків).

Похідні бутирофенона

Галоперидол надає антипсихотичну дію (в 30 разів сильніше хлорпромазина) з активуючим інцізивним компонентом, усуває психомоторне збудження, пригнічує блювоту (в 50 разів сильніше хлорпромазина). Особливо ефективний при параноїдній злякисній шизофренії. Стимулює секрецію пролактину, викликає при тривалому застосуванні важкі розлади рухової сфери.

Похідні заміщеного бензаміду

Сульпирид блокує рецептори дофаміну типів D_2 і D_3 в лімбічній системі, не впливає на D_2 рецептори стріатума . Ефект сульпіриду можна охарактеризувати як регулюючий, так як він поєднує антипсихотичну дію з помірним протитревожним , психо -стимулюючу і антидепресивну (антипсихотичний засіб з властивостями антидепресанту). При психозах в малих дозах зменшує агресивність, ажитацію, соціальну відгородженість, аутизм, деперсоналізацію, у великих дозах послаблює галюцинації та марення. Не посилює дії лікарських засобів, що пригнічують ЦНС , стимулює продукцію пролактину. У 140 разів сильніше хлорпромазина пригнічує блювоту, покращує кровопостачання і регенерацію слизової оболонки шлунка, нормалізує моторику шлунково-кишкового тракту. Підвищує артеріальний тиск. Рідко викликає екстрапірамідні порушення.

Сульпирид застосовують не тільки при шизофренії, але і для терапії виразкової хвороби, синдрому подразненого кишечника, бронхіальної астми, больових синдромів, імпотенції, алкогольного та героїнового абстинентного синдрому, соматизованих і маскованих депресій, астенії з втратою енергії, ініціативи, інтересів.

Тіаприд блокує сенсibiliзовані D_2 рецептори. У малих дозах активує ЦНС , у великих дозах надає антипсихотичну, протитревожну і аналгетичну

дію. Зменшує рухові розлади, обумовлені гіперфункцією D₂-рецепторів. Показаний для корекції пізньої дискінезії пацієнтам, які тривалий час приймають інші антипсихотичні засоби, а також при хорей Гентингтона, хронічних больових синдромах, агресії, психомоторної нестійкості і вегетативних порушеннях в геріатричній практиці і у хворих на хронічний алкоголізм.

При виборі традиційних антипсихотичних засобів слід враховувати, що приблизно у 30% хворих реєструється резистентність до терапії. При лікуванні цих пацієнтів необхідно використовувати нові препарати і комбінації різних антипсихотичних засобів, а також проводити спеціальні протирезистентні заходи. У 50% хворих на шизофренію протягом перших двох років лікування відбувається загострення захворювання.

Атипові антипсихотичні засоби

Атипові антипсихотичні засоби в меншій мірі, ніж похідні фенотіазину і бутирофенони, блокують D₂ рецептори нігростріарної системи і гіпоталамуса, викликають блокаду цих рецепторів протягом нетривалого терміну, є антагоністами рецепторів дофаміну в лімбічній системі і префронтальної корі, а також блокують 5-HT_{2A} рецептори. Засоби з мультирецепторною дією блокують D₄-рецептори, α-адренорецептори, m-холінорецептори, H₁-рецептори.

Атипові антипсихотичні засоби протягом декількох тижнів терапії ефективно пригнічують продуктивну симптоматику, зменшують суїцидальну і агресивну поведінку, коморбідні афективні розлади (дисфорію, депресію). Деякі препарати покращують комунікативні здібності, абстрактне мислення, когнітивні функції, увагу, пам'ять, мовну швидкість. Надають терапевтичну дію у пацієнтів, резистентних до лікування традиційними препаратами, застосовуються для протирецидивної і довічної терапії. Є засобами вибору при психозах, які розвинулися в підлітковому віці. Лікування атиповими антипсихотичними засобами починають відразу з прийому терапевтичної дози, минаючи період титрування дози.

Застосування антипсихотичних засобів протипоказано при хворобі Паркінсона і симптоматичному паркінсонізмі, важкої депресії, епілепсії, вираженому церебральному склерозі, глаукомі, доброякісної гіперплазії передміхурової залози з розладом сечовипускання, гіперпролактинемії, цукровому діабеті, порфірії, агранулоцитозі, аритмії, гіпотензії, вагітності. Похідні бензаміди небезпечно призначати хворим феохромоцитомою. На час лікування антипсихотичними засобами слід припинити грудне вигодовування, утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають високої швидкості і точності психічних і рухових реакцій.

ТРАНКВІЛІЗАТОРИ (АНКСІОЛІТИКІВ)

Анксиолітики (від лат. *Anxius* - «тривожний, повний страху, охоплений страхом»; від грец. *Lysis* - «розчинення») в результаті усуває тривогу (

анксиолітична дія), зменшують страх, тривогу, агресію, емоційну насиченість переживань, мають також седативний або активуючий вплив на ЦНС . Їх застосовують для лікування тривожних розладів, соматичних захворювань, що супроводжуються емоційними порушеннями, купірування судом, проведення потенціювання наркозу.

Анксиолітики - один з найпопулярніших класів лікарських засобів. Обсяг використання анксиолітиків зростає з року в рік. Це обумовлено їх високою терапевтичною ефективністю і відносною безпекою при патологічних тривожних станах і у здорових людей в період сильних хвилювань і стресових ситуацій.

Тривога знайома кожній людині, її оцінюють , як часту емоційну реакцію. Вона може бути рисою особистості, емоційним компонентом стресу і соматичної патології, симптомом в структурі психозів і розладів особистості (шизофренії, афективних порушень, деперсоналізації). Почуття тривоги у відповідь на невизначену або загрозливу ситуацію, а також на дефіцит часу і інформації є нормальною пристосувальною реакцією, мобілізує організм при реальній загрозі або в скрутних обставинах. Якщо вираженість тривоги надмірна по відношенню до ситуації, що її викликала, або вона взагалі не пов'язана із зовнішніми факторами, діагностують патологічну тривожність. Така тривога викликає важкі суб'єктивні переживання, пригнічує активність, опановує свідомість хворого.

Приступообразна тривога переживається як почуття безпосередньої загрози, переходить в **незрозумілий** страх, супроводжується різноманітними вегетативними порушеннями і неприємними тілесними відчуттями (**панікою, фобією**). Постійна тривога переживається як хвилювання перед майбутніми подіями, менш пов'язана з вегетативними проблемами (генералізований тривожний розлад, стресовий розлад, розлади адаптації).

У тривожних людей і при патологічній тривожності **зменшена** активність ГАМК-ергічної гальмовної системи префронтальної кори і лімбічної системи, знижена щільність бензодіазепінових рецепторів або присутній їх генетично детермінована модифікація. При **тривозі** змінюється спосіб **фільтрації** інформації, що надходить до тям, - **перевагу** віддається інформації, пов'язаної з потенційною загрозою, все решта враження і спогади витісняються на периферію свідомості. Дефіцит цієї витісненої інформації ускладнює корекцію тривожних побоювань. Ризик мозкового інсульту та інфаркту міокарда при тривожному розладі вдвічі вище, ніж при інших психічних порушеннях, ризик раптової смерті збільшується в 4,5 рази.

Анксиолітики надають психотропну і нейровегетотропну дію. Їх прийнято розділяти на седативні і денні (активують) засоби.

Психотропна дія

Протитривожна дія

Анксиолітики сприяють відновленню порушених механізмів психічної адаптації: зменшують хвилювання, занепокоєння, афективну насиченість переживань і захопленість ними, усувають страх, тривогу, агресію.

Ефективність анксиолітиків більш виражена, якщо перераховані стану образні і чуттєво забарвлені, супроводжуються вегетативними порушеннями. Анксиолітики підвищують стійкість до стресу, покращують адаптацію в конфліктних і екстремальних ситуаціях, надають витримку і самовладання, впорядковують поведінку.

Анксиолітики бензодіазепінової структури і їх аналоги є агоністами бензодіазепінових рецепторів, асоційованих як аллостеричні центри з ГАМК_A-рецепторами в нейронах кори великих півкуль, гіпокампу, амігдалі, стріатума, таламуса, гіпоталамуса, мозочка, ретикулярної формації, спинного мозку. Активуючи бензодіазепінові рецептори, анксиолітики виконують функцію модуляторів - підсилюють зв'язування ГАМК з ГАМК_A-рецепторами. В результаті збільшується частота відкриття хлорних каналів в мембрані нейронів, відбувається гіперполяризація мембрани і розвивається гальмування. Ефекти анксиолітиків виникають тільки в присутності ГАМК і за умови, що ГАМК_A-рецептори не блокуються (найбільш відомий антагоніст цих рецепторів - бікукуллін). Відмінності фармакологічних ефектів окремих анксиолітиків обумовлені варіабельною структурою бензодіазепінових і ГАМК_A-рецепторів.

Протитревожна дія анксиолітиків обумовлена активацією бензодіазепінових рецепторів префронтальної кори, лімбічної системи, стріатума і гіпоталамуса. Анксиолітики перешкоджають формуванню доміантного вогнища негативних емоцій, зменшують їх вегетативний і ендокринний супровід, викликають охоронне гальмування кори великих півкуль.

Афобазол є агоністом σ_1 -рецепторів. При їх активації переносяться фосфоліпідні рафти (від англ. *Raft* - «пліт»; ділянка мембрани з особливим ліпідним складом, служать місцем фіксації деяких білків) з ЕПР на клітинну мембрану, завдяки чому відновлюються порушені в результаті стресу ліпідні мікроосередовище і функції ГАМК_A-бензодіазепінового рецепторного комплексу. Афобазол * нормалізує функції σ_1 -рецепторів як шаперонів, а також є агоністом рецепторів мелатоніну типів MT₁ і MT₃ і оборотньо інгібує MAO A, завдяки чому має м'яку антидепресивну дію.

Відкриті в 1976 р σ_1 -рецептори спочатку були прийняті за опіюїдні, але після розшифровки їх амінокислотної послідовності, відкриття лігандів і клонування виділені в самостійний тип. σ_1 -рецепторів виявлені в головному і спинному мозку, легенях, печінці, підшлунковій залозі, надниркових залозах. В ЦНС найбільшу кількість σ_1 рецепторів знаходиться в префронтальній корі, амігдалиті, гіпокампі, стріатумі, чорній субстанції і блакитній плямі середнього мозку. Лігандами σ_1 -рецепторів в ЦНС служать нейростероїди, нейропептиди, галоперидол, іміпрамін. Селективний ліганд кутамезін надає тимоаналептичну, антиамнестичну і нейропротективну дію.

σ_1 -рецепторів являють собою висококонсервативний білковий комплекс з двома трансмембранними доменами. Вони локалізовані на мембрані ЕПР, оточені фосфоліпідами і холестеринном. Транспорт σ_1 -рецепторів в складі ліпідних мікродоменів на клітинну мембрану відновлює її ліпідний склад,

порушений при стресі в результаті перекисного окислення. Заміна пошкоджених ліпідів на нативні нормалізує функції іонних каналів і рецепторів, включаючи функції ГАМК_A-бензодіазепінового рецепторного комплексу. Таким чином, σ_1 -рецептори служать «ремонтним комплектом» клітин.

σ_1 -рецепторів здатні до білок-білкових взаємодій і функціонують як шаперони (білки стресу, контролюючи освіту тривимірної структури білків і підтримують їх стереоконформацію). σ_1 -рецепторів зв'язуються з білком анкірином, асоційованим з рецептором ІФ₃, і регулюють виділення Ca^{2+} з ЕПР. Вони також взаємодіють в мітохондріях з білком ВіР і збільшують перехід Ca^{2+} з ЕПР в мітохондрії (максимальна щільність σ_1 рецепторів визначається в області контакту ЕПР і мітохондрій).

Локалізовані в інших структурах клітини σ_1 -рецептори регулюють проникність іонних каналів і транспорт Ca^{2+} за участю NMDA-рецепторів, пригнічують пресинаптичне виділення глутамінової кислоти, активують фосфоліпазу С і продукцію вторинних месенджерів - ІФ₃ і ДАГ. σ_1 -рецепторів контролюють синаптогенез, мієлінізацію, продукцію нейротрофічних факторів, функції дофамін, серотонін і холінергічних синапсів, експресію генів, що беруть участь в апоптозі.

Рецептори мелатоніну типу МТ₁ асоційовані з G-білком і підвищують активність фосфоліпази С. Функції цих рецепторів пов'язані з формуванням циркадних ритмів і обумовлених ними поведінкових реакцій. Ліганди МТ₁-рецепторів надають протитревожну і антидепресивну дію.

МТ₃-рецептори є регуляторним доменом хінонредуктази 2. Цей фермент каталізує нейтралізацію токсичних високореактивних хинонів і оберігає клітини від окисного стресу, а також впливає на біоенергетику. Ендогенними субстратами хінонредуктази 2 служать компоненти дихального ланцюга мітохондрій - убіхінон Q₀ і, можливо, убіхінон з ізопреноїдними бічними ланцюгами Q₁-Q₁₀. Хінонредуктаза 2 виконує функцію оксидази токсичних катехолових хинонів - продуктів окислення дофаміну. Алельні варіанти хінонредуктази 2 можуть визначати схильність до хвороби Паркінсона.

Гидрокси́зин в ЦНС блокує Н₁-рецептори і в меншій мірі - м-холінорецептори. Етифоксин активує ГАМК_A-рецептори в результаті взаємодії з їх β -субодиницею, збільшує число місць зв'язування бензодіазепінів з рецепторами. Етифоксин збільшує в нейроглії продукцію нейростероїдів (найбільшою мірою - аллопрегнанолон), що активують σ_1 -рецептори і ГАМК_A-рецептори.

Седативна дія

Седативні анксиолітики (транквілізатори) можуть знижувати увагу, швидкість і точність психічних і рухових реакцій, потенціюють наркотні, снодійні, протисудомні антипсихотичні засоби, етанол, анальгетики. У реалізації седативного ефекту беруть участь ГАМК-ергічні синапси таламуса і ретикулярної формації.

Денні анксиолітики покращують увагу, критичну оцінку ситуацій, підсилюють спонукання, надають ініціативність, можливість довго

зосереджуватися на розумовій праці, ліквідують психастеничні розлади. Хворі легше приймають рішення, у них зменшується тривожна недовірливість.

Активуючі анксиолітики не мають нічого спільного з дією психостимуляторів . Анксиолітики покращують психічні функції, усуваючи сковуючий вплив страху, тривоги, невпевненості в собі.

Нейровегетотропна дія

Вплив на нейрофізіологічні процеси і вегетативну сферу найбільшою мірою виражено у седативних анксиолітиках . Засоби цієї групи:

- полегшують засинання, зменшують кількість нічних пробуджень, подовжують сон;
- знижують тонус і силу скелетних м'язів, обсяг активних рухів, так як потенціюють ГАМК-ергічні гальмування в спинному мозку і усувають підвищення продуктивності лікарських формації на спинний мозок (центральний міорелаксуючий ефект);
- купірують судомні напади, посилюючи процеси гальмування в гіпокампі , мозочку і спинному мозку.

Особливості дії і застосування

Седативні анксиолітики (транквілізатори)

До цієї групи належать такі засоби, як **хлордіазепоксид** , **діазепам** , **алпразолам** , **феназепам** . Вони викликають швидкий і надійний ефект, створюють найбільший душевний комфорт при важких тривожних станах, але через седативного дію знижують швидкість і точність психічних реакцій, погіршують тонку координацію рухів. Завдяки амнестичної дії седативні анксиолітики послаблюють негативні спогади, що викликають тривогу і депресію. При тривалому застосуванні седативних анксиолітиків розвивається звикання: спочатку до седативного і атаксичного (порушення швидкості рухових реакцій) ефектів, потім - до протисудомного, в останню чергу - до протитривожної дії.

Денні анксиолітики

Денні анксиолітики називають також анксиоселективними і стрессопротекторами . До них відносяться **медазепам** , **тофізолам** , **афобазол** , **гідроксизин** , **Етифоксину** . Анксиолітики цієї групи надають підвищення продуктивності, не порушують розумову і психічну працездатність, увагу, пам'ять, швидкість реакції. Термін « анксиоселективні » підкреслює селективну дію на синдромі страху і тривоги.

Терапевтичний ефект більшості анксиолітиків настає через 2-4 години після прийому всередину або внутрішньом'язового введення і триває різний час в залежності від періоду напівелімінації .

Анксиолітики застосовують за наступними показниками:

- гостра реакція на стрес (лякає медична процедура, трагічна подія в житті);
- тривожні розлади (генералізований , змішаний тривожно-депресивний, панічний, простий реактивний, посттравматичний стресовий, іпохондрія);

- фобічні тривожні (прості, соціальні фобії, агорафобія) і obsесивно-компульсивні розлади;
- напади сильної тривоги і агресії при шизофренії, деперсоналізації, тривожно-депресивний синдром, призначення антидепресантів з психостимулюючим ефектом в високих дозах;
- соматоформні розлади (соматичні захворювання, викликані взаємодією соматичних і психічних факторів: кардіоневроз , ІХС, аритмія, артеріальна гіпертензія, головний біль, свербіж шкіри, виразкова хвороба, бронхіальна астма та ін.);
- нейропатична біль.

Седативні анксиолітики знайшли застосування в лікуванні інсомнії , спастичності скелетних м'язів, гострих психозів (в комбінації з антипсихотичними засобами), епілептичного статусу і судом іншого походження, абстинентного синдрому, як коректори акатизії і пізньої дискінезії, що виникають при застосуванні антипсихотичних засобів, а також для атаралгезії , премедикації і потенціювання наркозу. Денні анксиолітики використовують при тривозі з явищами апатії і зниженої активності, а також при стресі у здорових людей. Гідроксизин вважають засобом вибору для премедикації перед електросудорожної терапією.

Вживання анксиолітиків вийшло з-під контролю лікарів і набула загрозливих масштабів, при цьому їх застосування часто мотивовано не так медичними, скільки соціальними причинами. Депресія, втрата здатності до фізіологічної адаптації, психологічна залежність, інсомнія , пристрасть - ціна, яку платить людина за захоплення анксиолітиками . Вони не відносяться до засобів домашньої аптечки і повинні призначатися лікарем за суворими показаннями з урахуванням аналізу індивідуального психічного статусу.

Тривалий прийом анксиолітиків , особливо седативною групи, супроводжується появою побічних ефектів. Виникають стомлюваність, сонливість, запаморочення, головний біль, м'язова слабкість, антероградна амнезія, обструктивний нічний апное- гіпопное , розлад акомодатії, підвищується внутрішньоочний тиск, порушуються концентрація уваги і координація рухів. Нерідко люди, що приймають анксиолітики , скаржаться на зниження апетиту, нудоту, діарею, жовтяницю, статеві дисфункції. Описана парадоксальна реакція на анксиолітики : підвищена збудливість, агресія, інсомнія , галюцинації, амнезія, тремор, падіння. Парадоксальна реакція частіше виникає у осіб похилого віку та хворих на алкоголізм.

Багато анксиолітиків мають тератогенні властивості - викликають ущелини губи, піднебіння, пригнічення дихання і артеріальна гіпотензія у плода.

Анксиолітики відрізняються великою широтою терапевтичної дії і подібно снодійних засобів групи бензодіазепіну рідко викликають гостре отруєння з летальним результатом.

При регулярному прийомі протягом 6 міс анксиолітиків групи бензодіазепіну з'являється серйозна небезпека психічної і фізичної залежності.

Наркоманія характеризується прагненням до прийому не визначеного засобу, а будь-якої речовини бензодіазепінової структури.

Залежність від бензодіазепінів частіше виникає у людей, у яких майбутня відміна анксиолітика викликає побоювання погіршення стану. Страх призводить до появи соматичних симптомів тривоги. Анксиолітики представляються як єдиний шлях контролю вегетативного збудження, інші ж стратегії подолання стресу не розглядаються, увага сфокусована на тілесних симптомах. У цій групі осіб через 3-4 дні після припинення прийому анксиолітика бензодіазепінової групи розвивається абстинентний синдром внаслідок гіпофункції ГАМК-ергічної системи. Його симптоми - дратівливість, тривога, психомоторне збудження, пригнічений настрій, інсомнія, нічні кошмари, запаморочення, анорексія, нудота, тахікардія, зниження артеріального тиску. У важких випадках, як правило, пов'язаних зі скасуванням засобів короткої дії, виникають підвищена чутливість до звуків і світла, марення, галюцинації, паніка, деперсоналізація, м'язова напруга, тремор, судоми. Анксиолітики групи бензодіазепіну призначають короткими курсами по 2-4 тижнів, хоча цей термін може бути недостатній для ефективної терапії тривоги. Афобазол, гидроксізин і буспірон не викликають залежності і менш небезпечні при тривалому застосуванні.

При припиненні прийому бензодіазепінових анксиолітиків розвивається синдром віддачі (рикошету) з тривогою, інсомнією, тремором і вегетативними порушеннями (тахікардією, пітливістю, розладами травлення), можливий рецидив захворювання.

Анксиолітики протипоказані при наркоманії, дихальній недостатності, порушеннях дихання уві сні, міастенії, глаукомі, вагітності, грудному вигодовуванні, в дитячому віці. Їх призначають з обережністю при холестатичному гепатиті, нирковій недостатності, органічних ураженнях головного мозку, обструктивних захворюваннях легенів, депресії, схильності до лікарської залежності. Тофізопам, крім того, не застосовують при психомоторному збудженні, підвищеної дратівливості і агресивності.

ПСИХОСЕДАТИВНІ ЗАСОБИ

Седативні засоби, надаючи загальну заспокійливу дію на центральну нервову систему, зменшують вираженість реакцій на зовнішні подразники і денну активність. Лікарські засоби цієї групи підсилюють процеси гальмування і послаблюють процеси збудження в корі великих півкуль, потенціюють снодійних, анальгетиків та інших нейротропних заспокійливих засобів, полегшують настання природного сну, не викликаючи міорелаксації, атаксії, психічної та фізичної залежності. Назва цієї групи лікарських засобів походить від латинського слова *sedatio* - «заспокоєння».

Незважаючи на різноманітність сучасних анксиолітиків, лікарі продовжують призначати седативні засоби для терапії тривожних станів в амбулаторній практиці у зв'язку з їх доброю переносимістю і відсутністю виражених побічних ефектів.

У нормі вища нервова діяльність протікає в умовах рівноваги процесів збудження і гальмування. Працездатність кори великих півкуль залежить від сили і рухливості цих процесів. Перевищення природної межі сили, врівноваженості і рухливості призводить до виникнення тривожних станів. Як правило, тривога з'являється на тлі ослаблення процесу гальмування або посилення процесу збудження.

Броміди

Натрію і калію броміди

Солі бромю є гігроскопічними порошками, при прийомі всередину викликають сильну подразнюючу дію на слизову оболонку кишечника, тому їх застосовують у формі розчинів або мікстур з крохмальною слизом.

Відомо, що броміди прискорюють згасання умовних рефлексів, заснованих на процесі збудження, полегшують вироблення гальмуючих умовних рефлексів, покращують диференціювання збуджуючих і гальмуючих подразників. Таким чином, броміди підсилюють гальмування в корі великих півкуль.

Ймовірно, аніони бромю витісняють аніони хлору з міжклітинної рідини в головному мозку. При насиченні крові бромідами приблизно на 60% загального вмісту хлоридів настає глибоке пригнічення дихального центру.

Броміди у великих дозах, посилюючи гальмування в рухових зонах кори великих півкуль, надають протисудомну дію при епілепсії. У токсичних дозах солі бромю викликають сон і кому.

Броміди значно кумулюють. При одноразовому введенні собакам натрію броміду в середній дозі концентрація бромю в крові через 12 діб залишалася збільшеною в 2,5-3 рази і знижувалася лише через 20 днів. Броміди виводяться нирками. Реабсорбція аніонів бромю і хлору в ниркових канальцях відбувається за конкурентним принципом. Невелика частина дози бромідів виділяється з організму слізними, потовими, бронхіальними залозами, слинні залози, при цьому через дратівну дію посилюється секреторна функція залоз.

Натрію і калію броміди призначають при тривожних станах, істерії, інсомнії з порушенням засипання, артеріальної гіпертензії. Дозу підбирають індивідуально. При сильному типі вищої нервової діяльності броміди призначають в дозі 0,1-1 г, при слабкому - 0,01-0,1 г 3-4 рази на добу. Терапевтичний ефект бромідів з'являється тільки через 2-3 діб регулярного прийому і зберігається кілька днів після відміни. Тривалість курсу лікування становить 2-3 тижнів.

Симптоми хронічного отруєння бромідами (бромізм): сонливість, погіршення пам'яті, зорові галюцинації, марення, тремор повік, язика, кистей рук, розлади мови, зниження апетиту, запор. Внаслідок дратівної дії бромідів виникають також кон'юнктивіт, нежить, бронхіт, вугреподібний шкірний висип (бромодерма).

При перших симптомах інтоксикації броміди скасовують. Елімінацію можна прискорити, вживаючи 3-4 л рідини з 5-10 г кухонної солі на добу. У

первинної сечі реабсорбція хлоридів переважає над реабсорбцією бромідів, що підвищує виведення останніх.

Рослинні седативні засоби

Препарати валеріани

Валеріана лікарська (*Valeriana officinalis* , за назвою місцевості Валерія в Паннонії на території сучасної Угорщини) містить в коренях і кореневищах 0,5-2% ефірного масла (борнеоловий ефір ізовалеріанової кислоти). У рослині присутні також алкалоїди, сапоніни, глікозиди валерозіди , валеріанова кислота.

Препарати валеріани надають місцеву, рефлекторну і резорбтивну дію. Рефлекси викликаються смаком і запахом валеріани, збудливими закінчення чутливих нервів в ротової і носової порожнинах.

Надають нейропротективну і ноотропну дію, полегшують засинання, подовжують сон, покращують його якість, потенціюють дію снодійних, антипсихотичних засобів і анксиолітиків .

Препарати валеріани підсилюють в корі великих півкуль процеси гальмування і збудження, їх ефект можна порівняти з дією комбінації бромідів і психостимулятора кофеїну. У великих дозах препарати валеріани пригнічують ретикулярну формацію середнього мозку. Вплив препаратів валеріани на ЦНС обумовлено посиленням функцій гальмовних нейромедіаторів . Біологічно активні речовини валеріани є агоністами A_1 -рецепторів аденозинових і бензодіазепінових рецепторів, стимулюють виділення і пригнічують нейрональне захоплення ГАМК .

Клінічне значення має також вплив препаратів валеріани на серцево-судинну систему. Вони підсилюють серцеві скорочення, перешкоджають тахікардії, мають антиаритмічні властивостями, розширюють коронарні судини і покращують кровопостачання серця, знижують артеріальний тиск, надаючи міотропну спазмолітичну дію на артеріоли.

Препарати валеріани лікарської кореневищ з корінням у вигляді настоянки, рідкого та густого екстрактів застосовують при короткочасних субсиндромальних або м'яких тривожних розладах, неважкої інсомнії . Препарати валеріани показані також при серцево-судинних захворюваннях (кардіоневрози , екстрасистолії, пароксизмальної тахікардії, стенокардії, артеріальної гіпертензії), клімактеричних розладах, захворюваннях органів травлення, що супроводжуються спастичним болем.

Оптимальна лікарська форма - настій валеріани лікарської кореневищ з корінням, приготований з 6-10 г порошку на склянку води. Настій приймають по 1-2 столових ложки протягом дня. Дозу збільшують в той час доби, коли хворий відчуває найбільше хвилювання. Густий екстракт валеріани в таблетках зручний для швидкого прийому.

Седативний ефект препаратів валеріани виявляється через 15 - 20 хв, тривалість курсу - 10 днів. Препарати валеріани НЕ кумулюють.

Препарати пустирника

Собачий п'ятилопастний (*Leonurus quinquelobatus*) і серцевий (*Leonurus cardiaca*) містить алкалоїди (леонурін), флавоноїдний глікозид, сапоніни.

Седативну дію **пустирника трави** вдвічі сильніше, ніж ефекти валеріани. Препарати пустирника не знімають судоми, підсилюють серцеві скорочення, перешкоджають розвитку тахікардії та аритмії, розширюють коронарні судини і периферичні артеріоли, знижують артеріальний тиск при артеріальній гіпертензії.

Препарати трави пустирника у вигляді настою, настоянки та рідкого екстракту призначають при тривожних станах, інсомнії, тиреотоксикозі, кардіоневрозі, міокардиті, стенокардії, на ранніх стадіях артеріальної гіпертензії.

Препарати шоломниці

Шоломниця байкальська (*Scutellaria baicalensis*) виростає в Забайкаллі і на Далекому Сході, офіційальною частиною є коріння і кореневища, які протягом кількох років накопичують діючі речовини - флавоноїдні глікозиди байкалін і вогонін.

Седативну дію препаратів шоломниці виражено в ще більшому ступені, ніж у пустирника. Препарати шоломниці підсилюють серцеві скорочення, знижують їх частоту, розширюють судини, зменшують АТ. Гіпотензивну дію обумовлено заспокоєнням судинного центру, блокадою симпатичних гангліїв і α -адренорецепторів, стимуляцією центральних і периферичних відділів блукаючого нерва.

Настоянку шоломниці застосовують при тривожних станах, інсомнії, на ранніх стадіях артеріальної гіпертензії. Курс лікування не повинен перевищувати 2 тижнів, так як в разі тривалого застосування препарати шоломниці знижують кислотність шлункового соку.

Препарати пассіфлори

Пассіфлора, або пассіфлора м'ясо-червона (*Passiflora incarnata*), у вигляді рідкого екстракту і настойки, приготовлених з трави цієї рослини, виявляє седативну дію при тривожних станах і інсомнії.

Завдання для самоконтролю. Виберіть правильні відповіді.

1. **Фармакологічними властивостями нейролептиків є:**
 - А. Усувають психомоторне збудження
 - В. Антипсихотичне (усувають марення і галюцинації)
 - С. Проявляють гіпертензивну дію
 - Д. Знижують температуру тіла тільки при гіпертермії
 - Е. Антиеметичне (протиблювотне)
2. **До небажаних ефектів аміназину відносять:**
 - А. Порушення ендокринної функції
 - В. Місцевоподразнювальна дія
 - С. Пригнічення лейкопоезу (агранулоцитоз)
 - Д. Ортостатичний колапс
 - Е. Екстрапірамідні розлади
3. **Додаткова седативна дія аміназину зумовлена:**
 - А. А. Блокадою центральних D_2 -дофамінорецепторів
 - В. В. Центральним α -адреноблокуючим ефектом
 - С. С. Блокадою центральних 5HT₂-рецепторів

- D. Блокадою центральних H₁-гістамінорецепторів
 - E. Центральним ефектом M-холіноблокуючим ефектом
4. Ефектами транквілізаторів є:
- A. Активація вегетативної системи
 - B. Протитривожна дія
 - C. Протисудомна дія
 - D. Стрес-протекторна дія
 - E. Пригнічення дії засобів, що депримують ЦНС
5. Небажані ефекти транквілізаторів:
- A. Порушення координації рухів
 - B. Сонливість
 - C. Гіпертензія
 - D. Лікарська залежність
 - E. Тератогенність, ембріотоксичність

Список літератури:

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
2. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.
3. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.
4. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література

1. Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с
2. Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев'яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.
3. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.
4. Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с.
5. Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) /

- Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.
6. Довідник еквівалентності лікарських засобів - Rx index® / авт.-уклад. І. А. Зупанець [та ін.]; за ред.: проф. І. А. Зупанця, акад. НАН України, проф. В. П. Черниха. – 3-тє вид., доп. та перероб. – Київ : Фармацевт Практик, 2019. – 832 с.
 7. **Фармакологія** : посібник-довідник для підготовки до ЛП "Крок 1. Загальна лікарська підготовка" / І. І. Заморський, С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 271 с. : іл., кольор. іл. - Бібліогр.: с. 270.
 8. *Katzung and Trevor's Pharmacology : examination & board review* / В. G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A. J. Trevor. - 12th ed., International Edition. - New York ; Chicago ; San Francisco : McGraw Hill Education, 2019. - 585 p.
 9. *USMLE: Step 1: lecture notes 2020: Pharmacology* / ed. S. R. Harris. - New York : Kaplan Medical, Inc., 2020. - 335 p.
 10. Фармакологія: підручник / І. В. Нековаль, Т. В. Казанюк. - 8-е вид. - Київ : Медицина, 2018. - 552 с. - Бібліогр.: с. 551.
 11. **Фармакологія**= *Pharmacology. Guide to essential drugs* : посібник по основних препаратах / І. І. Заморський, Т. С. Щудрова, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 141 с.

15. Електронні інформаційні ресурси

1. <http://moz.gov.ua>
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: <https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini>
3. АТС-класифікація – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/atc/>
4. Онлайн-платформа з протоколами на засадах доказової медицини – Режим доступу: <http://guidelines.moz.gov.ua/>
5. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2019 № 1269 – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf
6. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>
7. Державний Експертний Центр МОЗ України <http://www.dec.gov.ua/>
8. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" <http://sphu.org/>
9. Національна наукова медична бібліотека України <http://library.gov.ua/>
10. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського <http://www.nbuv.gov.ua/>
11. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснован на інструкціях FDA, на англ.) URL: <http://www.drugs.com>

12. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: <http://www.medscape.org>