

**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 № 6. "Фармакологія психотропних препаратів стимулюючої дії (антидепресанти, психостимулятори та ін.)"

Курс:

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

Лекцію розробив:

к.мед.н., доц. Лобашова К.Г.

Лекцію обговорено на методичній  
наradі кафедри «27» \_08\_ 2021р.

Протокол № 1.

Одеса – 2021 р.

## Лекція № 6:

### "Фармакологія психотропних препаратів стимулюючої дії (антидепресанти, психостимулятори та ін.)" - 1 рік

#### 1. Актуальність теми. Обґрунтування теми.

Антидепресанти — психотропні засоби, що використовують для лікування депресії. У депресивного хворого вони покращують настрій, зменшують або знімають тугу, млявість, апатію, тривогу та емоційне напруження, підвищують психічну активність, нормалізують фазову структуру і тривалість сну, апетит. Проте, це небезпечні засоби, що викликають дуже тяжкі побічні ефекти, провокуючи суїцидальні спроби.

Нормотиміки — група психотропних препаратів, основною властивістю яких є здатність стабілізувати настрій психічно хворих, передусім у хворих на афектні розлади, профілакувати або пом'якшувати їх рецидиви, гальмувати прогресування хвороби. Нормотиміки також мають здатність пом'якшувати "гострі кути характеру", роздратованість, незлагідність, запальність, імпульсивність, дисфорію у пацієнтів з різними психічними розладами. Усі нормотиміки мають також виражений антиманіакальний ефект і застосовуються для лікування маніакальних станів.

Психомоторні стимулятори — психотропні речовини, що підвищують розумову і фізичну працездатність, покращують здатність до сприйняття зовнішніх подразників (загострюють зір, слух та ін., прискорюють реакції у відповідь), знімають втому, знижують потребу уві сні. До групи психостимуляторів належать також загальнодоступні засоби (чай, кава, тютюн), а також заборонені наркотичні речовини (амфетаміни, кокаїн).

Ноотропи — засоби, що чинять специфічний позитивний вплив на вищі інтеграційні функції мозку. Вони покращують розумову діяльність, стимулюють пізнавальні функції, навчання і пам'ять, підвищують стійкість мозку до різних ушкоджуючих чинників, у т.ч. до екстремальних навантажень і гіпоксії. Виділяють групу "справжніх" ноотропних препаратів, для яких здатність покращувати мнестичні функції є основною, а іноді і єдиним ефектом, і групу ноотропних препаратів змішаної дії ("нейропротектори"), у яких мнестичний ефект доповнюється, а нерідко і перекривається іншими, не менш значущими проявами дії. Ряд речовин, що відносять до групи ноотропних засобів, має досить широкий спектр фармакологічної активності: противогіпоксичний, анксиолітичний, седативний, протисудомний, міорелаксантий та інші ефекти. Адаптогени — група препаратів, здатних підвищувати неспецифічний опір організму до широкого спектру шкідливих дій природи. Аналептики на сьогодні, в основному, використовуються при екстремальних станах на догоспітальному рівні. Їх фармакотерапевтична дія проявляється неоднаково і значною мірою залежить від дози, типу вищої нервової діяльності і ряду інших чинників.

#### 2. Цілі лекції (мета):

**- навчальні**

- *Знати:* фармакологію лікарських засобів, що стимулюють функції ЦНС.
- *Уміти:* обґрунтувати вибір і виписати лікарські засоби, що стимулюють функції ЦНС в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання.

**- виховні**

- Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань лікарських засобів, що стимулюють функції 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
<b>I.</b>	Підготовчий етап			
1.	Визначення навчальної мети			<b>5%</b>
2.	Забезпечення позитивної мотивації.			
<b>II.</b>	<b>Основний етап</b>			
3.	Викладення лекційного матеріалу за планом: 1. Особливості впливу лікарських засобів, які стимулюють функції ЦНС 2. Класифікація лікарських засобів, які стимулюють функції ЦНС. 4. Антидепресанти. Класифікація, фармакокінетика, основні фармакологічні властивості, показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків. 5. Нормотиміки. Класифікація, фармакокінетика, основні фармакологічні властивості,		Комбінована, методичні розробки, презентація, мультимедійний проектор	<b>90%</b>

№ п/п	Основні етапи лекції та їх зміст	Цілі у ступенях абстракції	Тип лекції. обладнання лекції	Розподіл часу
	<p>показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків.</p> <p>6. Психостимулятори. Класифікація, фармакокінетика, основні фармакологічні властивості, показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків.</p> <p>7. Ноотропні лікарські засоби. Класифікація, фармакокінетика, основні фармакологічні властивості, показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків.</p> <p>8. Адаптогени. Класифікація, фармакокінетика, основні фармакологічні властивості, показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків.</p>			
<b>III.</b>	<b>Заключний етап.</b>			
	<p>Резюме. Висновки.</p> <p>Відповідь на запитання.</p> <p>Завдання для самопідготовки.</p>			5%

#### 4. Зміст лекційного матеріалу:

**"Фармакологія психотропних препаратів стимулюючої дії (антидепресанти, психостимулятори та ін.)"**

### АНТИДЕПРЕСАНТИ

Антидепресанти, надаючи тимоаналептичну дію (від грец. *Thymos* - «душа, настрій», *ana* - приставка, що позначає рух вгору, *lepticos* - «здатний сприймати»), покращують патологічно змінений настрій, повертають втрачений інтерес до життя і оптимізм, збільшують активність у хворих депресією.

Депресивна симптоматика виникає при біполярно-афективному розладі (біполярної депресії), шизофренії, псевдодементних станах пізнього віку, а також в результаті важких психічних травм, пов'язаних з невдачами в сімейному житті і на службі, крахом життєвих надій (фрустрацією), непереборними труднощами, трагічними подіями. Депресія характерна також для розумової перетомі, зловживання антипсихотичними засобами, анксіолітиками, алкоголем. Причиною депресії можуть стати важкі соматичні захворювання, такі як цукровий діабет та інші ендокринні порушення, інфаркт міокарда, ХСН, аритмії, виразкова хвороба, бронхіальна астма, ВІЛ-інфекція, злоякісна пухлина. Депресія, що розвивається безпосередньо після інфаркту міокарда, збільшує ризик летального результату в 3,5 рази.

Основним симптомом депресії є невмотивована туга протягом не менше 2 тижнів незалежно від ситуації. Туга виражається по-різному - від почуття нудьги і смутку до ангедонії (неможливості отримувати задоволення), драматичного відчуття безвиході, соціального і психологічного тупика. У хворих з'являється песимізм в оцінці своїх здібностей і майбутнього, виникають думки про власну неповноцінність і нікчемності, ідея провини перед оточуючими.

Для астенодепресивного синдрому (загальмованості, апатії-анергічна депресія) характерні депресія, апатія, інертність, підвищена стомлюваність, погіршення розумової діяльності, рухова загальмованість. Тривожно-депресивний синдром (тривожна депресія) проявляється депресією на фоні буркотливості, емоційної вибуховості, злоби, страху, напливів тривожних думок з почуттям невизначеною небезпеки, майбутнього нещастя або навіть катастрофи. Можливі панічні атаки. При тривожній депресії високий ризик хронізації перебігу і суїцидальних актів.

При депресії афективні і соматичні порушення взаємно посилюються. Психічні симптоми депресії погіршують перебіг больових і функціональних розладів, соматичні захворювання посилюють депресію. Ризик наступних епізодів депресії зростає в міру збільшення числа попередніх епізодів.

У патогенезі депресії має значення десинхроноз - неузгодженість біоритмів. В емоційних центрах лімбічної системи (гіпокампі, амигдалит) і префронтальної корі знижується вміст моноамінів - серотоніну і норадреналіну.

Як відомо, моноамінергічний шлях регулює настрій, когнітивні функції, ендокринну секрецію, хронобіологічні ритми. Гіпокамп контролює настрій, навчання, пам'ять, концентрацію уваги. Амігдала відповідає за емоційний контроль, префронтальна кора - за настрій, пам'ять, прийняття рішень і ініціативу.

У хворих на депресію порушується нейропластичність структур головного мозку, що регулюють настрій і інші емоції. Під нейропластичністю розуміють здатність головного мозку функціонально і структурно адаптуватися до стимулів і підтримувати рівновагу між утворенням нових нервових клітин і їх апоптозом. При депресії в гіпокампі пригнічується нейрогенез (формування нейронів і нейроглії зі стовбурових клітин), атрофуються дендрити, погіршується локальний мозковий кровотік і зменшується споживання глюкози. Амігдала спочатку гіпертрофується, але в міру прогресування депресії піддається атрофії. У префронтальній корі зменшується нейрональна і гліальна щільність, зникають термінальні відростки дендритів. Ці морфологічні порушення є наслідком ексайтотоксичної дії глутамінової кислоти (за участю NMDA -рецепторів), а також дефіциту ГАМК і нейротрофічних факторів.

При депресії не функціонує механізм негативного зворотного зв'язку в гіпоталамо-гіпофізарно-адреналіній системі, в результаті цього синхронно підвищується продукція кортикотропін- рилізінг -гормона, АКТГ і глюкокортикоїдів з розвитком нейротоксичних ефектів.

Ризик депресії збільшується при хронічних запальних процесах. При цьому активовані макрофаги виділяють інтерлейкіни-1 і -6, фактор некрозу пухлини- $\alpha$ , інтерферон- $\gamma$ . Ці речовини, як і глюкокортикоїди, активують триптофан-2,3-діоксигеназу, в результаті чого триптофан витрачається на освіту кінуреніна, а продукція серотоніну зменшується. Продукти кінуренінового циклу мають нейротоксичністю.

Перспективними антидепресантами можуть бути протизапальні засоби, які проникають в ЦНС, антагоністи рецепторів глюкокортикоїдів, вазопресину, цитокінів, NMDA -рецепторів і агоністи AMPA рецепторів (ампакіни).

Антидепресанти показані як при типових варіантах депресії, так і при маскованих і соматизованих депресіях. Антидепресанти ефективні також при розладах, в структурі яких афективна симптоматика не є домінуючою. Це, в першу чергу, хронічні психосоматичні захворювання, тривожні, панічні, obsesивно-компульсивні порушення, фобії, посттравматичний стресовий розлад, нервова анорексія і булімія<sup>1</sup>, нарколепсії, енурез, розлади звичок і потягів (клептоманія, піроманія, патологічна схильність до азартних ігор) та інші стани.

Сьогодні антидепресанти - один з найбільш швидко розвиваються класів лікарських засобів.

Антидепресанти покращують синаптичну передачу і нейропластичності. Вони збільшують вміст моноамінів в ЦНС, порушуючи їх нейрональне захоплення в пресинаптичні закінчення або інактивацію під дією MAO.

Атипові антидепресанти прямо активують рецептори серотоніну і адренорецептори, сприяють виділенню серотоніну і норадреналіну з пресинаптичних депо. Антидепресанти також стимулюють нейрогенез і реконструкцію синапсів в лімбічній системі і префронтальної корі, пригнічують апоптоз нейронів, збільшують продукцію нейротрофічних факторів, відновлюють функціонування механізму зворотнього зв'язку в гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи.

Поліпшення настрою пов'язують з потенціюванням ефектів серотоніну і в другу чергу - норадреналіну. Серотонін називають медіатором гарного настрою, так як він регулює статеву поведінку, апетит, полегшує засинання, зменшує агресивність і відчуття болю. Норадреналін бере участь в підтримці неспання і необхідний для формування когнітивних адаптаційних реакцій. Серотонінергічні і адренергічні нейрони спинного мозку пригнічують патологічні тілесні відчуття. Характеристика антидепресантів, їх дія на синаптичні процеси в ЦНС і ефекти наведені в табл. 28-1, 28-2.

Вирішальним фактором при виборі антидепресанту є точна кваліфікація провідного психопатологічного синдрому. При тривожної депресії призначають антидепресанти з седативними і протитревожними властивостями, при гальмовній депресії застосовують антидепресанти з психостимулюючим ефектом (табл. 28-3). Недотримання цього елементарного правила погіршує результати тімоаналептичної терапії і навіть призводить до обваження стану. Наприклад, застосування стимулюючих антидепресантів при депресивно-маячних синдромах загострює психотичні симптоматику, підсилює тривогу, страх, психомоторну ажитацію, порушує сон.

**Таблиця 1 .**

**антидепресанти**

Лікарський засіб	Дія на медіатори	Стимулюючий ефект	Седативний і протитревожний ефекти	Антихолінергічний ефект	Гіпотензивний ефект
<b>Неселективні інгібітори захоплення моноамінів</b>					
<b>Трициклічніантидепресанти</b>					
іміпрамін	3, НА	++	+	+	+
Кломіпрамін	3, НА, Д	+	+	++	+
Піпофезин	3, НА	++	+	-	+
Амітриптилін	3, НА	-	+++	+++	+
<b>Тетрациклічні антидепресанти</b>					
Мапротилін	НА, (С)	-	+	+	+
Миансерин	3, НА	-	+++	-	+
<b>Біциклічні антидепресанти</b>					
Дулоксетин	3, НА	-	+	-	-

Лікарський засіб	Дія на медіатори	Стимулюючий ефект	Седативний і протитревожний ефекти	Антихолінергічний ефект	Гіпотензивний ефект
Фенілетиламін					
Венлафаксин	3, НА, Д	+	+	-	-
Карбоксамід					
Мілнаціпран	3, НА	++	-	-	-
<b>Селективні інгібітори захоплення серотоніну</b>					
Пароксетин	3	-	+	+	-
Сертралін	3	-	-	-	-
Флувоксамін	3	-	+	-	-
Флуоксетин	3	++	-	-	-
Циталопрам	3	-	-	-	-
Есциталопрам	3	-	-	-	-
<b>Необоротні інгібітори MAO</b>					
Ніаламід	С, Д, НА	+++	-	-	+
<b>Оборотні інгібітори MAO</b>					
Бефол	3, НА	++	-	-	+
Метраліндол	3, НА	+++	+	-	-
Моклобемід	3, НА	+++	-	+	-
Пірліндол	3, НА	++	++	-	-
<b>Атипіві антидепресанти</b>					
Міртазапін	3, НА	-	++	-	+
Тіанептін	3	-	+	-	-
Тразодон	3	-	+	-	+
Агомелатин	М, С	-	+	-	-

Примітки: С - серотонін; НА - норадреналін; Д - дофамін; М - мелатонін; «+ +++» - ступінь вираженості ефекту; «-» - відсутність ефекту.

**Таблиця 2.**

Фармакологічні властивості антидепресантів та їх можливі клінічні ефекти

Фармакологічні властивості	Клінічні ефекти
Блокада нейронального захоплення серотоніну	Головні: ослаблення депресивної симптоматики (туги, ангедонії), обсессивно-фобічних переживань, посилення контролю над імпульсивно-компульсивними діями, придушення агресивної і аутоагресивної
пароксетин > сертралін > флувоксамін > флуоксетин > амітриптилін	



Фармакологічні властивості	Клінічні ефекти
іміпрамін )	(суїцидальної) поведінки, ослаблення потягу до алкоголю і тютюну, зменшення больового синдрому. Побічні: порушення статевої функції у чоловіків, нудота, блювота, діарея, головний біль, анорексія, екстрапірамідні порушення (непосидючість, тремор, дизартрія, гіпертонус), міоклонічні посмикування, гіперрефлексія
Блокада нейронального захоплення норадреналіну (мапротилін > іміпрамін > амітриптилін > кломипрамін )	Головні: ослаблення депресивної симптоматики (туги, психомоторної (загальмованості), тривожно- фобічних розладів (панічних атак, агорафобії). Побічні: тремор, тахікардія, порушення статевої функції у чоловіків
Блокада нейронального захоплення дофаміну (кломипрамін > венлафаксин )	Головні: протипаркинсонічна дія. Побічні: психомоторна активація (ажитація), посилення психотичної (галюцинаторно-божевільної) симптоматики, зниження ефективності антипсихотичних засобів
Інгібування MAO A ( бефол , метраліндол , моклобемід , Пірліндол )	Головні: ослаблення депресивної симптоматики, психостимулюючий ефект. Побічні: посилення тривоги, інсомнія , головний біль, нейротоксичність , тіраміновий синдром
Інгібування MAO B	Головні: протипаркинсонічна дія (посилення ефектів леводопи ). Побічні: зниження артеріального тиску, порушення функцій печінки
блокада м-холінорецепторів (амітриптилін > кломипрамін > іміпрамін > пароксетин )	Головні: протитревожна дія, поліпшення сну. Побічні: порушення пам'яті, сплутаність свідомості або антихолінергічний делірій у літніх людей, розширення зіниць, пригнічення зорової акомодатії, диплопія, сухість у роті, тахікардія, запор, затримка сечовипускання
Блокада H <sub>1</sub> -рецепторів (амітриптилін > міансерин > мапротилін > міртазапін )	Головні: протитревожна дія. Побічні: сонливість, сплутаність свідомості, підвищення апетиту і маси тіла, зниження артеріального тиску, посилення депресивної дії етанолу, барбітуратів, антипсихотичних засобів, анксиолітиків
блокада α-адренорецепторів ( тразодон	Побічні: седативний ефект, сонливість, ортостатична гіпотензія, запаморочення,

Фармакологічні властивості	Клінічні ефекти
> амітриптилін > іміпрамін )	рефлекторна тахікардія
Блокада D <sub>2</sub> -рецепторів (кломіпрамін )	Головні: антипсихотична дія (ослаблення галюцинаторно-божевільної симптоматики). Побічні: екстрапірамідні рухові розлади, підвищена секреція пролактину, порушення статевої функції у чоловіків
Блокада 5-HT <sub>2</sub> -рецепторів (міртазапін > тразодон > миансерин > амітриптилін)	Головні: ослаблення депресивної симптоматики, протитревожний ефект, антидефіцітарна і частково антипсихотична дія у хворих на шизофренію, поліпшення сну без вираженого гіпнотичного ефекту. Побічні: збільшення маси тіла, зниження артеріального тиску, порушення еякуляції
Блокада 5-HT <sub>3</sub> -рецепторів (міртазапін > кломіпрамін > сертралін > пароксетин > флуоксетин )	Головні: протитревожна і антипсихотична дія, пригнічення нудоти і блювоти, послаблення когнітивних розладів при деменції
Активація опіоїдних рецепторів (циталопрам )	Головні: аналгезія. Побічні: лікарська залежність
Активація M <sub>1</sub> - і M <sub>2</sub> рецепторів мелатоніну (агомелатин )	Головні: нормалізація циркадних ритмів і сну

**Таблиця 3.**

Групи антидепресантів по вираженості додаткових властивостей

Антидепресанти з седативними властивостями *	Антидепресанти з психостимулюючою властивістю *	Антидепресанти з сбалансованими властивостями
Амітриптилін	Ніаламід	Кломіпрамін
Миансерин	Метраліндол	Мапротилін
Міртазапін	Моклобемід	Дулоксетин
Тразодон	Бефол	Венлафаксин
Флувоксамін	Мілнаціпрам	Пірліндол
	Флуоксетин	Пароксетин
	Иміпрамін	Сертралін
	Піпофезин	Циталопрам
		Тіанептін

\* Лікарські засоби перераховані в порядку убудування вираженості ефектів.

При тривожної депресії і obsесивно-компульсивному синдромі особливо ефективні антидепресанти з вираженим серотонінергічним механізмом дії - кломіпрамін і більшість селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну ( СИЗЗС ). Антидепресанти подвійної дії ефективно зменшують не тільки депресивну симптоматику, але і соматичні розлади, асоційовані з депресією: больові відчуття, раннє пробудження, ранкову нудоту, анорексію. Для терапії депресії у хворих на шизофренію антидепресанти комбінують з антипсихотичними засобами. Депресія невротичного рівня добре лікується як антидепресантами, так і анксиолітиками .

## **ІНГІБІТОРИ НЕЙРОНАЛЬНАЯ (ЗВОТНОГО) ЗАХОПЛЕННЯ МОНОАМІНІВ**

Інгібітори нейронального захоплення блокують транспорт серотоніну і норадреналіну через пресинаптичну мембрану або пригнічують транспорт тільки одного з цих медіаторів.

### **Неселективні інгібітори зворотного захоплення моноамінів**

Антидепресанти цієї групи мають **трициклічну** або **тетрациклічну** структуру.

Похідні дібензоциклогептадіена (амітриптилін) близькі за хімічною будовою до антипсихотичних засобів групи тіоксанта . Тетрациклічними антидепресант мапротилін має етиленовий місток між двома атомами вуглецю центрального бензольного кільця. У амітриптиліну і мапротиліну бічний аміноалкільний ланцюг приєднан подвійним зв'язком до атому вуглецю. У структурі міансеріна бічний ланцюг відсутній.

Інгібітори зворотнього захоплення моноамінів, надаючи тимоаналептичну дію, створюють у хворих депресією добрий, рівний настрій, повертають оптимізм, відновлюють життєві цілі, зменшують відчуття безнадійності і суїцидальні думки. Тимоаналептична дія починається через 10-15 днів курсового прийому антидепресантів, виражений ефект настає через 4-6 тижнів .

Тимоаналептичний ефект обумовлений порушенням надходження серотоніну і норадреналіну в пресинаптичні закінчення. Медіатори, що залишилися в синаптичній щілині , активують відповідні рецептори. Мапротилін переважно гальмує зворотний захват норадреналіну, кломіпрамін в 5 разів сильніше впливає на зворотне захоплення серотоніну, ніж норадреналіну.

Багато антидепресантів (крім венлафаксину , дулоксетину , милнаципрапа ) мають мультитаргетну ( мультирецепторні ) дію. Вони поряд з пригніченням зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну блокують м-холінорецептори ,  $\alpha$ - адренорецептори , 5-НТ<sub>2</sub>-, 5-НТ<sub>3</sub>- і Н<sub>1</sub>-рецептори.

Під впливом тривалого прийому антидепресантів настає складна адаптаційна перебудова функцій синапсів кори великих півкуль і лімбічної системи. Підвищується активність MAO, що перешкоджає надмірному накопиченню медіаторів. Зростає чутливість постсинаптичних  $\alpha_1$  - адренорецепторів і 5-HT<sub>1A</sub> рецепторів, відбувається десенситизація і зменшується щільність  $\alpha_2$ -і  $\beta$ - блокаторами, рецепторів дофаміна, знижується кількість ГАМК<sub>B</sub> рецепторів.

Додаткові ефекти цієї групи антидепресантів - психостимулюючий і седативний. Психостимулююча дія спрямована на пожвавлення психомоторики, відновлення мотиваційної сфери, ініціативності, підвищення розумової і фізичної працездатності. Психостимулюючий ефект проявляється через 5-7 діб після початку терапії. Він обумовлений блокадою зворотного захоплення норадреналіну.

Протитревожний і седативний ефекти проявляються зменшенням страху, тривоги і занепокоєння в результаті блокади m- холінорецепторів,  $\alpha$ -адренорецепторів і H<sub>1</sub>-рецепторів в ретикулярній формації.

Антидепресанти надають анагетичну, гіпотермічну і протиблювотну дію. У розвитку анагезії беруть участь серотонін і адренергічна антиноцицептивні системи. Деякі антидепресанти активують опіоїдні рецептори. Крім того, слід враховувати вплив антидепресантів на негативний емоційний компонент болювого переживання. Амітриптилін і інші антидепресанти призначають курсами (по 6 тижнів) при хронічних болювих синдромах, що супроводжуються депресією (мігрень, хронічний головний біль, діабетична полінейропатія, кардіалгія, болі в спині, злоякісних пухлинах).

При застосуванні трициклічних антидепресантів виникає ряд **побічних** ефектів.

- **Порушення з боку ЦНС** : головний біль, неспокій, тривога, сплутаність свідомості, дезорієнтація, марення, галюцинації, нічні кошмари, атаксія, тремор, парестезії.

- **Кардіотоксичність** : ослаблення серцевих скорочень, тахікардія, аритмія, в тому числі типу «піруета». Кардіотоксичність пов'язана з блокадою вхідного струму Na<sup>+</sup> в міоцити волокон Пуркінє, порушенням біоенергетики серцевого м'яза, потенціювання дії норадреналіну на  $\beta$ - адренорецептори.

- **Ортостатична гіпотензія** через блокаду периферичних  $\alpha_1$  - адренорецепторів.

- **Периферична m- холиноблокуюча дія**: мідріаз, підвищення внутрішньоочного тиску, ослаблення зорової акомодатії, сухість у роті, пригнічення перистальтики кишечника, розслаблення сечового міхура, парадоксальне збільшення потовиділення.

Трициклічні антидепресанти при тривалому застосуванні у великих дозах можуть викликати агранулоцитоз, тромбоцитопенію, холестатичну жовтяницю, збільшують масу тіла. Останній ефект обумовлений блокадою H<sub>1</sub>-рецепторів гіпоталамуса, що веде до підвищення апетиту. У чоловіків можливе

порушення ерекції і еякуляції, встановлено зв'язок між прийомом амітриптиліну і виникненням пухлини яєчок, гінекомастії і галактореї .

Побічні ефекти виникають у 5% молодих хворих і у 30% літніх. Люди похилого віку частіше страждають депресією, а підбір антидепресантів утруднений через супутні захворювання: глаукоми, запору, доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Хворі на соматизовану депресію переносять антидепресанти гірше, ніж пацієнти з біполярно-афективним розладом. Дози антидепресантів у таких хворих доводиться зменшувати в 2-3 рази.

Трициклічні антидепресанти протипоказані при епілепсії, аритмії, атріовентрикулярній блокаді, міокардит, ХСН в стадії декомпенсації, гіпотензії, вираженому атеросклерозі, тиреотоксикозі, декомпенсованому цукровому діабеті, захворюваннях кровотворних органів, печінки, нирок, при вагітності і грудному вигодовуванні. Засоби цієї групи (за винятком піпофезину ) не призначають при глаукомі, тяжких запорах, паралітичній непрохідності кишечника, доброякісної гіперплазії передміхурової залози. На тлі антидепресивної терапії необхідно утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають підвищеної уваги і швидкості реакцій.

### **Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну**

В останні роки створені антидепресанти, здатні селективно і в значній мірі пригнічувати зворотне захоплення серотоніну без істотного впливу на зворотний транспорт норадреналіну і дофаміну. СІОЗС поряд з тимоаналептичною дією надають аналгетичну, антифобічну і антиобсесивну дію, ефективні при всіх видах депресії, в тому числі соматизованій . СІОЗС застосовуються також при панічних і обсесивно- компульсивних розладах, соціальної фобії, агресії, імпульсивному поведінці. Тімоаналептична дія настає через 2-3 тижнів після початку прийому.

Флувоксамін і пароксетин , не надаючи седативної дії, виявляють виражені протитривожні властивості при тривожній депресії і тривожно фобічних розладах. Флуоксетин має властивості психостимулятора , показаний при загальмованій депресії, а також при нервовій булімії. Сертралін , циталопрам і його S- енантіомер есциталопрам відрізняються найбільш селективним тимоаналептичну дію.

СІОЗС зв'язуються з  $\sigma_1$ -рецепторами . Флувоксамін як агоніст  $\sigma_1$ -рецепторів сприяє дисоціації їх комплексу з білком мітохондрій ВіР . В результаті відновлюється функція  $\sigma_1$ -рецепторів як шаперонів .  $\sigma_1$ -рецепторів, активовані флувоксаміном , стимулюють виділення серотоніну, продукцію нейротрофічних факторів з посиленням росту аксонів. Флувоксамін і флуоксетин збільшують вміст у головному мозку нейростероїдов - агоністів  $\sigma_1$ -рецепторів.

СІОЗС не порушують діяльність серцево-судинної системи, гальмують агрегацію тромбоцитів (серотонін є проагрегантом ), що не зв'язуються з м-холінорецепторами (за винятком пароксетину ), протягом 1-го тижня терапії

викликають нудоту. Флувоксамін може викликати сонливість, втрату апетиту, запор. Побічні ефекти флуоксетину : запаморочення, розлади сну, акатизія , зниження апетиту. Сертралін викликає запаморочення, інсомнія , диспепсію . У 25-80% хворих антидепресанти викликають сексуальні розлади.

## **ІНГІБІТОРИ МОНОАМІНОКСИДАЗИ**

Відомі 2 ізоферменту MAO. MAO типу А здійснює окисне дезамінування серотоніну, норадреналіну і адреналіну. Ізофермент MAO типу В інактивує фенілетиламін і деякі інші біогенні аміни. Субстратами для обох ізоферментів служать дофамін, тирамін і триптаміну .

MAO А функціонує в нейронах, слизовій оболонці кишечника і печінки. Ізофермент травного тракту окисляє фенілаланін , тирозин і тирамін їжі. MAO В активна виключно в астроцитах .

Антидепресанти - інгібітори MAO уповільнюють інактивацію серотоніну і норадреналіну, викликають накопичення цих нейромедіаторів і потенціюють їх активуючий вплив на рецептори в префронтальній корі, лімбічній системі, гіпоталамусі, ретикулярній формації. Розрізняють інгібітори MAO з незворотною і оборотною дією.

### **Необоротні інгібітори моноаміноксидази**

В даний час застосовують єдиний засіб цієї групи - похідне гідразину ніаламід . Він необоротно окисляє флавіновими простетичну групу MAO типів А і В.

Ніаламід зменшує тугу, пригніченість, песимізм, суїцидальні думки, активує психомоторику. Антидепресивний ефект настає через 7-10 діб курсової терапії. Можливі перехід депресії в манію, поява інсомнії , страху, галюцинацій, марення, тремору. Ніаламід застосовують для лікування депресії з астеничним синдромом.

Серед побічних ефектів ніаламиду найбільшу популярність здобув тираміновий синдром ( «сирний криз»). Він проявляється артеріальною гіпертензією, тахікардією, аритмією, гіпертермією, небезпекою розвитку інфаркту міокарда, судом, збільшенням внутрішньоочного тиску. Тираміновий синдром виникає при вживанні продуктів, багатих на тирамін : авокадо, бананів, бобів, вина, родзинок, інжиру, йогурту, копченого м'яса, копченої оселедця, кави, лосося, печінки, пива, сметани, сої, сиру, шоколаду. У нормі тирамін , що надходить з їжею і утворюється кишкової мікрофлорою, інактивується під впливом MAO А кишечника і печінки. При прийомі інгібіторів MAO тирамін надходить в системний кровотік і діє як адреномиметик . Для купірування «сирного кризу» застосовують гіпотензивні засоби - фентоламін , троподіфен , ніфедипін .

При гострому отруєнні ніаламідом виникають делірії, посилення рефлексів, судоми, гіпертермія, артеріальна гіпертензія або падіння артеріального тиску. Ніаламід як речовина з гідразинової групою порушує перетворення вітаміну В<sub>6</sub> в коферментну форму пиридоксальфосфат . Це небезпечно розвитком периферичної нейропатії та токсичного гепатиту.

Ніаламід протипоказаний при серцевій, печінковій та нирковій недостатності, порушеннях мозкового кровообігу, ажитованих станах, вагітності, грудному вигодовуванні.

### **Оборотні інгібітори моноаміноксидази**

Сучасні антидепресанти зворотно інгібують MAO типу А в головному мозку, не впливаючи на MAO типу В і ферменти периферичних тканин. Після відміни антидепресантів активність MAO повністю відновлюється через 24 ч. Пірліндол і метраліндол мають тетрациклічні структуру, моклобемід - похідне морфоліну .

Пірліндол починає діяти через 2-3 тижнів регулярного прийому. Його тимоаналептична дію відрізняється наявністю регулюючого компонента: у хворих на апатичну, анергічну депресію Пірліндол проявляє психостимулюючі властивості (в малих дозах), при ажитованому стані виявляє седативну дію (у великих дозах). Має антиоксидантні і ноотропні властивості, покращує пізнавальні функції у хворих зі змішаними проявами депресії і деменції. Не блокує м- холінорецептори . Застосовується при депресії легкого та середнього ступеня тяжкості, включаючи атипові форми з соматичною, панічної і obsесивно- фобічною симптоматикою, а також в комплексній терапії хвороби Альцгеймера та інших інволюційних порушень психіки.

Оборотні інгібітори MAO зазвичай добре переносяться хворими, лише в рідкісних випадках Пірліндол викликає запаморочення, тремор, тахікардію, нудоту, пітливість. Бефол і метраліндол можуть викликати коливання артеріального тиску. Моклобемід слабо блокує м- холінорецептори . Антидепресанти цієї групи протипоказані при гострих запальних захворюваннях печінки, нирок, хворобах кровотворної системи, епілепсії, вагітності, грудному вигодовуванні, дітям до 12 років. Метраліндол , бефол і моклобемід , крім того, не призначають при ажитованій депресії.

При комбінованій фармакотерапії необхідно враховувати, що інгібітори нейронального захоплення моноамінів і інгібітори MAO, знижуючи активність цитохрому Р-450, уповільнюють біотрансформацію інших лікарських засобів.

### **АТИПОВІ АНТИДЕПРЕСАНТИ**

Атипові антидепресанти не блокують нейрональне захоплення серотоніну і норадреналіну і не впливають на активність MAO. Тимоаналептичну дію засобів цієї групи обумовлено прямою активацією рецепторів. Крім того, тианептин і міртазапін підвищують виділення серотоніну і норадреналіну з пресинаптичних депо.

Тразодон і його метаболіт хлорфенілпіперазін проявляють властивості агоністів 5-HT<sub>1</sub> -рецепторів. Для тразодону характерні тимоаналептичні , протитревожні і седативні ефекти. Він усуває як психічні (афективну напруженість, дратівливість, страх, інсомнію ), так і соматичні (серцебиття, головний і м'язовий біль, прискорене сечовипускання, пітливість) прояви тривоги. При депресії нормалізує сон. Знижує патологічний потяг до алкоголю,

пом'якшує перебіг абстинентного синдрому при скасуванні бензодіазепінових анксиолітиків .

Тіанептін парадоксально активує нейрональне захоплення серотоніну, але посилює виділення цього медіатора з пресинаптичних закінчень, гальмує надходження серотоніну в гліальні клітини і інактивацію під впливом MAO нейроглії. В результаті тіанептін прискорює кругообіг серотоніну і підвищує його концентрацію в області постсинаптичних рецепторів, збільшує їх кількість і чутливість. Тіанептін стимулює продукцію нейротрофічних факторів в префронтальній корі і лімбічній системі, сприяє нейрогенезу і новоутворення синапсів, пригнічує виділення глутамінової кислоти і знижує активність її рецепторів. Цей антидепресант пригнічує утворення цитокінів, виділення АКТГ і глюкокортикоїдів .

Тіанептін надає тимоаналептичну протитривожну дію, підвищує життєвий тонус, викликає почуття бадьорості і прилив енергії без симптомів порушення. Покращує увагу, пам'ять, здатність до навчання, так як підвищує виділення ацетилхоліну в гіпокампі і корі великих півкуль, стимулює синтез нейротрофічних факторів.

Тіанептін нормалізує сон, послаблює соматичні симптоми депресії (запаморочення, серцебиття, відчуття жару, біль в м'язах і епігастральній області).

Цей антидепресант найбільш ефективний при депресії з тривогою або адинамією, депресії у хворих на хронічний алкоголізм і пацієнтів, що пред'являють соматичні скарги з боку органів травлення. Тіанептін добре переноситься, лише зрідка при його прийомі з'являються запаморочення, головний біль, сонливість або інсомнія , кошмарні сновидіння, тремор, анорексія, сухість у роті, запор, тахікардія, екстрасистоля.

Міртазапін має мультітаргетну дію. Цей тетрациклічний антидепресант, блокуючи пресинаптичні  $\alpha_2$  -адренорецептори, стимулює виділення норадреналіну і серотоніну. Дія серотоніну реалізується через 5-HT<sub>1</sub> -рецептори, оскільки міртазапін є антагоністом серотонінових рецепторів другого і третього типу. Активація 5-HT<sub>1</sub> -рецепторів викликає тимоаналептичні і протитривожні ефекти. З відсутністю активації 5-HT<sub>2</sub> - та 5-HT<sub>3</sub> -рецепторів пов'язують низьку токсичність міртазапіну (терапія не супроводжується інсомнією , статевою дисфункцією, нудотою). Міртазапін блокує H<sub>1</sub> -рецептори.

Міртазапін покращує настрій вже на 1-му тижні терапії, зменшує тривогу, нормалізує психомоторну активність, мислення, апетит, сон, циркадні біоритми. Виявляє седативну дію. Рекомендований для лікування депресії з порушеннями сну і тривогою. Побічні ефекти міртазапіну : підвищення апетиту і збільшення маси тіла, сонливість, млявість, алергічні реакції. Рідко виникають тремор, міоклонус , ортостатична гіпотензія, набряки, порушується кровотворення.

Як антидепресанти вивчають агоністи рецепторів нейрогормона епіфіза мелатоніну. Мелатонін виконує функцію синхронізатора біологічних ритмів,



регулює температуру тіла, статевий розвиток, надає антистрессорну, антиоксидантну та імуномодулюючу дію. Секреція мелатоніну тісно пов'язана з сезонністю і циклом «світло-темрява». При депресії порушуються циркадні ритми, секреція мелатоніну змінюється неоднозначно, але у більшості хворих вона знижується, пік секреції доводиться на ранкові години, від світанку до полудня замість 2 год ночі в нормі. Синтетичний аналог гормону епіфіза мелатоніну агомелатин активує  $M_1$ - і  $M_2$  рецептори мелатоніну, блокує 5-HT<sub>2C</sub> рецептори. Агомелатин синхронізує циркадні ритми, покращує сон, надає навіть при важкій депресії тимоаналептичну дію на 2-му тижні застосування, послаблює тривогу. Окислюється ізоферментом 1A2. Добре переноситься (зрідка викликає запаморочення, сексуальні розлади, в крові підвищує активність амінотрансфераз).

### НОРМОТИМІЧНІ ЗАСОБИ (СОЛІ ЛІТІЮ)

Солі літію для лікування маніакальних станів стали застосовувати з 1949 р. Тільки до 1970 р. були отримані переконливі докази їх високої ефективності і розроблені методи профілактики численних побічних ефектів. Альтернативою солям літію при біполярно-афективному розладі можуть служити протиепілептичні засоби (карбамазепін, клоназепам, вальпроєва кислота, ламотриджин, топірамаат, габапентин), атипіві антипсихотичні засоби (оланзапін, кветіапін, рисперидон, арипіпразол), блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, ніфедипін, дилтіазем).

Літій - найлегший лужної метал (група Ia). Його хімічні властивості такі ж, як у натрію і калію.

Іонізований літій в терапевтичній концентрації не робить психотропної дії у здорових людей - не викликає ейфорії, седативного ефекту або депресії. При біполярно-афективному розладі літій виявляє антиманіакальні і нормотимічні властивості - нормалізує настрій при манії і депресії.

Іони літію, проникаючи в нейрони через швидкі натрієві канали, можуть викликати одиночний потенціал дії. Однак літій не виводиться з клітин  $Na^+$ ,  $K^+$  залежної АТФази, тому градієнт концентрації  $Li^+$  між позаклітинною середовищем і цитоплазмою клітин поступово згладжується. Затримка іонів літію в клітинах впливає на трансмембранний транспорт іонів натрію і калію. В результаті порушуються електричні процеси в мембрані.

В ЦНС літій гальмує викликану деполяризацію і іонами кальцію виділення дофаміну і норадреналіну, прискорює нейрональне захоплення і пресинаптичне депонування цих нейромедіаторів, не впливає на рецептори дофаміну і адренорецептори. У гіпокампі під дією літію збільшується виділення серотоніну, активується синтез ацетилхоліну. Можливо, літій пригнічує каталітичну активність інозітолмонофосфатази, що зменшує утворення  $IP_3$ . Літій також інактивує G-білки, що регулюють активність аденілатциклази і гуанілатциклази. Інгібування ферментів супроводжується зменшенням продукції вторинних месенджерів - цАМФ і цГМФ.

Літій зменшує активність протеїнкінази С нейронів і послаблює її дію на специфічний білок, пов'язаний з мірстиловою кислотою і багатий аланином . Цей білок регулює зростання нейронів і освіту синапсів. Літій також підвищує синтез регуляторного білка  $\beta$ - катенина .

Обсяг розподілу і кліренс  $Li^+$  змінюються при гіпонатріємії (виникає при супутніх захворюваннях, зменшенні кількості води і електролітів в організмі). Затримку  $Li^+$  викликають фенілбутазон , індометацин і сечогінні засоби групи тіазидів . Ниркову екскрецію  $Li^+$  прискорюють амінофіллін, ацетазоламід , осмотичні діуретики, триамтерен .

Показання до призначення препаратів літію: купірування гострої манії і попередження рецидиву біполярно-афективного психозу. Терапію проводять тільки при достатній концентрації  $Na^+$  в плазмі і нормальної функції серцево-судинної системи і нирок. При гострому нападі манії препарати літію зменшують експансивно-ейфорійні порушення настрою і надмірні спонукання. Лікувальний ефект настає повільно, через 8-10 діб . Профілактична дія направлена на подовження інтервалів між фазами біполярно-афективного розладу, пригнічення як маніакальної, так депресивної фази. До терапії препаратами літію чутливі тільки 60-80% хворих.

Препарати літію мають малу широту терапевтичної дії, тому необхідно контролювати концентрацію  $Li^+$  у плазмі (аналіз проводять через 8-10 годин після прийому). Для ефективною і безпечною терапії гострої манії необхідно підтримувати концентрацію  $Li^+$  0,9-1,1 ммоль / л, для профілактики рецидиву біполярно-афективного психозу - 0,6-0,75 ммоль / л. Інтоксикація може виникати при перевищенні терапевтичної концентрації в 2-3 рази.

Перший раз концентрацію  $Li^+$  визначають на 5-ту добу після початку лікування, так як в цей період вона стає стабільною. При підвищенні дози дослідження концентрації повторюють також через 5 діб . Після встановлення оптимальної терапевтичної дози аналізи проводять рідше.

Припинення підтримуючої терапії препаратами літію може супроводжуватися рецидивом манії. Препарати літію використовують також при повторних загостреннях депресії, шизоафективних розладах, хронічний алкоголізм.

Препарати літію приймають всередину в таблетках і капсулах. Найбільшу популярність має літію карбонат. Ця сіль відрізняється низькою гігроскопічністю і слабкою подразнювальною дією на кишечник.

Побічні ефекти препаратів літію: нудота, блювота, діарея, сонливість, периферичні набряки, вугреподібний висип, алергічні реакції (дерматит, васкуліт ). У рідкісних випадках розвивається доброякісна дифузна гіперплазія щитовидної залози без значного порушення гормональної функції. Збільшуються секреція тиреотропного гормону, поглинання йоду щитовидною залозою, помірно зменшується вміст йодзв'язуючого білка і тироксину в крові. Припускають, що літій порушує йодування тирозину. Літій може викликати симптоми гіперфункції парашитовидних залоз і нефрогенного нецукрового

діабету (знижується чутливість аденілатциклази нирок до дії вазопресину, з'являються спрага, поліурія).

Тривала терапія препаратами літію створює небезпеку розвитку хронічного інтерстиціального нефриту (ниркова недостатність, як правило, не виникає), нейтрофільного лейкоцитозу, статевої дисфункції у чоловіків. У рідкісних випадках з'являється інсуліноподібний ефект, ущільнюється зубець *T* на ЕКГ.

Прийом препаратів літію під час вагітності небезпечний для матері і плоду, особливо при комбінованому прийомі з сечогінними засобами і дотриманні дієти без солі. У новонароджених діагностують оборотні функціональні порушення: пригнічення ЦНС, м'язову гіпотонію, серцеві шуми. Лікування препаратами літію жінок на ранніх термінах вагітності супроводжується розвитком у дітей кардіоваскулярної аномалії Ебштейна (деформації тристулкового клапана, дефекту міжпередсердної перегородки). Захворюваність цією аномалією в популяції становить 1 випадок на 20 000 живих доношених новонароджених, при терапії препаратами літію - 1 випадок на 5000. Діагноз може бути поставлений перинатально за допомогою ультрасонографії. Аномалія Ебштейна піддається хірургічній корекції. Крім того, альтернативні засоби (карбамазепін і вальпроєва кислота) володіють великою, ніж препарати літію, фетотоксичною дією.

Препарати літію протипоказані при захворюваннях серцево-судинної системи, нирок, печінки, виразкової хвороби, холециститі, дисфункції щитовидної залози, катаракті, підвищеної чутливості, вагітності. На період лікування припиняють грудне вигодовування.

## **ПСИХОСТИМУЛЯТОРИ**

Психостимулятори підвищують фізичну і розумову працездатність, відновлюють функціональну активність при втомі, апатії, психомоторної загальмованості, іпохондрії. Біологічно активні речовини, способи і методи, що застосовуються спортсменами для штучного підвищення працездатності, отримали назву «допінг» (від англ. *To dope* - «давати наркотики») <sup>1</sup>.

Розрізняють психомоторні стимулятори і психостимулятори -адаптогени.

## **ПСИХОМОТОРНІ СТИМУЛЯТОРИ**

Психомоторні стимулятори підвищують фізичну і розумову працездатність, прискорюючи темп діяльності. Додають бадьорості, впевненість в своїх силах, жвавий інтерес до навколишнього, на 10-12 год відсувають потребу уві сні. За суб'єктивними оцінками, прискорюється плин думок, легше виникають асоціації, полегшується виконання розумових операцій.

### **Дія на нейрофізіологічні процеси**

#### **Підвищення рівня неспання мозку**

Психостимулятори зменшують вираженість втоми і сонливість, загострюють зорове, слухове, тактильне сприйняття. Під впливом

психостимуляторів нейрони кори великих півкуль генерують нервові імпульси з оптимальною частотою, що забезпечує гнучке реагування на аферентні сигнали. На ЕЕГ після введення психостимуляторів реєструють десинхронізацію, клінічно виявляють порушення, настороженість, нервові напруження.

Ці ефекти обумовлені активацією ретикулярної формації середнього мозку і неспецифічних ядер таламуса, що супроводжується посиленням процесів збудження в корі великих півкуль.

Психостимулятори пригнічують швидкий сон, при цьому компенсація можлива в період неспанья у вигляді галюцинацій і сновидінь наяву.

### **Поліпшення емоційно-мотиваційного реагування**

Після прийому психостимуляторів виникають прилив сил, почуття легкості та ефективності праці, підвищується ініціативність, з'являється активне бажання працювати, поліпшується настрій. Можливий розвиток тривоги, внутрішньої напруги, зайву самовпевненість, ейфорії, з'являється грубість у спілкуванні. При психічних захворюваннях психостимулятори підсилюють маячні ідеї, галюцинації, манії, загострюють асоціальну поведінку. В основі поліпшення емоційно-мотиваційного реагування лежить підвищення продуктивності лікарських психостимуляторів на лімбічну систему і гіпоталамус.

### **Пожвавлення рухів**

Психостимулятори підвищують рухову активність, іноді викликають моторну метушливість, сухожильну гіперрефлексію, екстрапірамідну м'язову ригідність. Порушують кінестезію (від грец. *Kineo* - «рухати», *aisthesis* - «відчуття, почуття») - контроль над гранично допустимої навантаженням: людина, не відчуваючи втоми, продовжує роботу до знемоги. Під впливом психостимуляторів посилюється підвищення продуктивності лікарських формацій і послаблюється гальмівний вплив нігростріарної системи на спинний мозок.

### **Дія на психофізіологічні процеси**

Психостимулятори підвищують пильність до аварійних ситуацій, покращують короткочасну пам'ять, менше впливають на довгострокову пам'ять. Прискорюючи пошук рішень, вони покращують показники стереотипної, автоматизованої розумової роботи. При творчій роботі, що вимагає логічного аналізу і вирішення складних завдань, психостимулятори, навпаки, збільшують кількість помилок, викликають розсіювання уваги, стрибка думок, нетерплячість.

Таким чином, на тлі неглибокого стомлення психостимулятори мобілізують функціональні і енергетичні резерви, які залишилися, що дозволяє продовжувати інтенсивну роботу протягом нетривалого терміну. При вираженому стомленні вони викликають виснаження. Це кошти одноразового або короткочасного використання в надзвичайній обстановці, коли ризик несприятливих наслідків від невиконання навантаження в граничному темпі

переважає ризики від прийому психостимуляторів , а також є можливість повноцінного відпочинку і харчування для відновлення енергетичного фонду.

Психостимулятори не поліпшують показники працездатності або навіть погіршують їх при достатньому ступені неспанья, у людей з високим рівнем запам'ятовування і оперативних навичок, добре навчених тварин.

### **Похідні сиднонимінів**

**Мезокарб** є мезоіонним з'єднанням, формулу якого можна записати у вигляді звичних ковалентних зв'язків зі збереженням чотирьох валентностей вуглецю. У сиднонимінової частини молекули знаходиться вакантної аміногрупа.

Мезокарб при курсовому застосуванні через 2-3 дня надає м'яку психостимулюючу дію без початкової ейфорії і подальшого виснаження. Є центральним адреноміметиком непрямої дії, потенціює центральні ефекти норадреналіну, витісняючи цей медіатор з гранул в синаптичну щілину і збільшуючи його концентрацію в області адренорецепторів . Чи не впливає на дофамінергічні синапси. Позбавлений анорексигенних властивостей, слабо підвищує артеріальний тиск.

Мезокарб зазвичай добре переноситься і тільки у окремих пацієнтів викликає підвищену дратівливість, неспокій, помірну артеріальну гіпертензію. Прийом мезокарбу на тлі психозу може призводити до загострення божевільної симптоматики і галюцинацій. Цей психостимулятор протипоказаний при порушенні, важких формах атеросклерозу, артеріальної гіпертензії.

### **Похідні адамантану**

За механізмом дії до мезокарб близький **ладастен** . Це похідне адамантану надає психостимулюючу дію: підвищує розумову і фізичну працездатність, уповільнює розвиток стомлення, покращує запам'ятовування і навчання. Ладастен пригнічує нейрональне захоплення норадреналіну і дофаміну в ЦНС , але не викликає виснаження їх ресурсів, оскільки стимулює експресію гена тирозингідроксилази і прискорює синтез катехоламінів. Для ладастена характерний також протитривожний ефект, обумовлений зниженням експресії транспортера ГАМК і активацією пригноблених при стресі бензодіазепінових рецепторів. Ладастен \* стимулює імунітет, має властивості антиоксиданту. Застосовується при астеничних розладах.

### **Похідні ксантину**

Ксантин - це окислений пурин, аналог сечової кислоти. У медичній практиці використовують кілька похідних ксантину .

- Кофеїн - 1,3,7-триметилксантин, надає психостимулюючу і аналептичну дію.
- Теофілін - 1,3-диметилксантин, має аналептичну, міотропну спазмолітичну і сечогінну дію.
- Теобромін - 3,7-диметилксантин, надає міотропну спазмолітичну і сечогінну дію.

Таким чином, психомоторним стимулятором є тільки кофеїн.

**Кофеїн** стимулює розумову працездатність, підвищує рухову активність і швидкість реакцій, зменшує втому. Людям зі слабким типом вищої нервової діяльності кофеїн рекомендується приймати в малих дозах, особам з сильним типом потрібні істотно більші дози. Кофеїн тонізує дихальний центр, підвищуючи його чутливість до вуглекислого газу і ацидозу. При збільшенні дози кофеїн тонізує судиноруховий центр і активує центр блукаючого нерва.

Активація  $A_1$ -рецепторів викликає ряд ефектів.

Кофеїн блокує  $A_1$ -рецептори і підвищує синтез цАМФ. У великих дозах кофеїн також інгібує ізоферменти фосфодіестерази III, IV і V, що затримує інактивацію цАМФ. В результаті під впливом кофеїну значно збільшується вміст цАМФ в ЦНС, серце, гладких і скелетних м'язах, жировій тканині.

Кофеїн стимулює виділення нейромедіаторів. Посилення передачі в дофамінергічних синапсах супроводжується психостимулюючим ефектом. Полегшення холінергічної передачі в корі великих півкуль і гіпокампі покращує розумову діяльність, а в довгастому мозку - тонізує дихальний центр. Посилення передачі в адренергічних синапсах гіпоталамуса і довгастого мозку підвищує тонус судинного центру.

Кофеїн за участю численних механізмів впливає на функції серцево-судинної системи. При цьому дія на різні рівні регуляції серцевої діяльності та судинного тону може бути антагоністичним, а інтегральні показники мало змінюються. Результат залежить від вихідного балансу різних механізмів регуляції.

Кофеїн володіє прямими кардіостимулюючими властивостями, викликаючи накопичення цАМФ в кардіоміоцитах. Він посилює скорочення міокарда в нормі і при серцевій недостатності, значно підвищує потребу серця в кисні. ЧСС під дією кофеїну змінюється неоднозначно: можлива як тахікардія (внаслідок підвищення автоматизму синусового вузла), так і брадикардія (через активації центру блукаючого нерва), а також можлива відсутність змін.

Кофеїн звужує судини шкіри, слизових оболонок і органів черевної порожнини, що знаходяться під контролем судинного центру. Навпаки, розширює коронарні судини, судини легенів і скелетних м'язів, тонус яких регулюється за участю цАМФ. В результаті кофеїн мало змінює нормальний АТ і підвищує його при легкій гіпотензії.

У здорових людей кофеїн збільшує потребу нейронів в кисні і погіршує мозковий кровотік, підвищуючи опір судин. Однак при спазмі мозкових судин він може надавати спазмолітичну дію і покращувати кровопостачання мозку. Кофеїн зменшує головний біль при мігрені.

Серед інших периферичних ефектів кофеїну мають значення:

- розслаблення гладких м'язів бронхів і жовчовивідних шляхів;
- сечогінну дію (посилює кровотік в нирках, збільшує швидкість клубочкової фільтрації, пригнічує канальцеву реабсорбцію);
- стимуляція секреції шлункового соку (кофеїн використовують для диференціальної діагностики функціональної і органічної секреторною недостатності залоз шлунка);

- посилення ліполізу , глікогенолізу , глюконеогенезу , підвищення основного обміну на 10-25%.

Кофеїн призначають для зменшення сонливості, млявості, астенії, розумового виснаження; підвищення розумової працездатності у здорових людей; тонізації дихального центру і ліквідації гіпотензії центрального генезу при травмах, інтоксикаціях, інфекційних хворобах; для поліпшення мозкового кровообігу, якщо його розлад викликаний неадекватним розширенням судин мозку у відповідь на падіння артеріального тиску. Кофеїн як психостимулятор приймають всередину в першій половині дня. Кофеїн як аналептик вводять підшкірно.

Зловживання кофеїном, а також міцним чаєм і кавою може викликати невмотивоване занепокоєння, інсомнію , іпохондрію, тремор, сухість слизових оболонок, дискінезію очних м'язів, дзвін у вухах, тахікардію, аритмію, міокардит, порушення кровообігу в кінцівках, ускладнення перебігу ІХС, прискорене сечовипускання, біль в животі, діарею. Розвивається психічна залежність (теїзм).

Кофеїн протипоказаний при інсомнії , підвищеній збудливості, вираженому атеросклерозі та артеріальній гіпертензії, органічних захворюваннях серцево-судинної системи, глаукомі, в старечому віці.

### **Похідне фенілалкіламіну**

Похідне фенілалкіламіну **амфетамін** (суміш D- і L-стерео-ізомерів) як лікарський засіб не застосовують. За структурою він близький до ефедрину, але позбавлений гідроксилів в ароматичному кільці і бічного ланцюга. Добре проникає в головний мозок. Активує лімбічну систему, стріатум , таламус, гіпоталамус, ретикулярну формацію, так як сприяє виділенню дофаміну і норадреналіну, пригнічує нейрональний захоплення цих нейромедіаторів , пригнічує MAO. Амфетамін стимулює викид адреналіну з надниркових залоз.

Амфетамін є сильним психостимулятором . Уже через 30 - 60 хв після його прийому всередину виникає сплеск працездатності. Амфетамін сприяє витрачання енергії макроергів , підсилює глікогеноліз і ліполіз , що збільшує доставку до тканин і утилізацію глюкози і вільних жирних кислот. Однак він роз'єднує окислювання й фосфорилування , збільшує потребу органів в кисні, порушує синтез АТФ. На тлі дії амфетаміну енергія витрачається неекономно, розсіюється у вигляді тепла з підвищенням температури тіла. Швидко настає негативна післядія (виснаження), що вимагає відпочинку і повноцінного харчування протягом декількох днів. Робота на тлі виснаження закінчується смертю від паралічу серця.

Амфетамін викликає також інші ефекти.

- Володіє сильним анорексигенним дією, оскільки пригнічує центр голоду і активує центр насичення в гіпоталамусі.
- Тонізує дихальний центр.
- Розширює зіниці, викликає тахікардію, аритмію, підвищує ударний і хвилинний об'єм крові, збільшує АД.

- Збільшує в крові концентрацію глюкози, пірувату, лактату, жирних кислот, викликає метаболічний ацидоз.

У 10-15% людей прийом амфетаміну супроводжується парадоксальною реакцією: виникають сонливість, депресія, афект злості, знижується працездатність.

Амфетамін відносять до класу галюциногенів, що викликають психічну залежність. Симптоми амфетамінової ейфорії: приплив сил, потреба в активній і енергійній діяльності, оманливе відчуття помітно підвищеної працездатності в поєднанні зі значно менш вираженим поліпшенням об'єктивних показників діяльності або відсутністю такого поліпшення. Психостимуляція триває кілька годин і змінюється пригніченим настроєм.

Надалі розвивається галюцинаторно-параноїдний психоз з висловлюванням божевільних ідей, стереотипними зоровими, слуховими і тактильними галюцинаціями (хворі знімають з тіла уявних комах, черв'яків). Амфетаміновий психоз без докладного анамнезу неможливо відрізнити від параноїдної форми шизофренії.

Похідне амфетаміну метілендіоксиметамфетамін під назвою « екстазі » став популярним завдяки ідеї, що він підвищує інтуїцію і самосвідомість. Цей галюциноген, пригнічуючи функції серотонінергічних нейронів ЦНС, викликає збудження, галюцинації, паніку, гіпертермію, стискання зубів, тахікардію, м'язовий біль.

## **ПСИХОСТИМУЛЯТОРИ -АДАПТОГЕНИ**

Психостимулятори -адаптогени - лікарські засоби природного походження, що володіють м'яким психостимулюючим і адаптогенним впливом. Вони оптимізують розумову і фізичну працездатність на тлі втоми, підвищують енергопродукцію, більш ефективні при тривалому застосуванні в малих дозах.

Адаптогенна дію психостимуляторів направлено на збільшення неспецифічної стійкості організму до дії несприятливих чинників.

У медичній практиці використовують психостимулятори -адаптогени рослинного походження: препарати аралії маньчжурської, женьшеню, лимонника китайського, елеутерококу колючого, родіоли рожевої (золотий корінь), левзеї сафлоровидної (маралів корінь).

Психостимулятором тваринного походження є пантокрин - рідкий спиртоводний екстракт з неокостенілих рогів (пантів) марала, ізюбра, плямистого оленя.

Тритерпенові сапоніни і фітоекдістероїди психостимуляторів - адаптогенів активують на клітинній мембрані рецептори стероїдних гормонів, в результаті підвищують експресію стероїдчутливих генів, що супроводжується зміною синтезу білків.

### **Ефекти, механізм дії і застосування адаптогенів**

Психостимулятори -адаптогени мають ряд сприятливих властивостей.



- збільшується не темп фізичної роботи, а її обсяг і межу, відсувають настання стомлення, прискорюють відновлення після важкої роботи, покращують координацію рухів і витривалість м'язів при тривалих навантаженнях у спортсменів.

- Покращують розумову діяльність, короткочасну і довготривалу пам'ять, увагу, здатність до навчання, силу і рухливість процесів збудження і гальмування (особливо на тлі втоми, у людей з віковим обмеженням пам'яті, при слабкому типі нервової діяльності).

- Покращують мозковий кровообіг, підвищують гостроту зору і слуху, світло- і сприйняття кольорів.

- Надають центральну холіноміметичну дію, в стовбурі головного мозку підвищують вміст дофаміну, норадреналіну та активність аденілатциклази.

- Зменшують в ЦНС вміст серотоніну, відновлюють баланс глутамінової кислоти і ГАМК.

- Надають антиексайтотоксичну нейропротективну дію, в нейронах кори великих півкуль і гіпокампу блокують NMDA -рецептори і перешкоджають вхідному току  $Ca^{2+}$ .

- Перешкоджають апоптозу нейронів в результаті зниження експресії проапоптотичних генів, активації антиапоптотичних генів, підвищення мембранного потенціалу мітохондрій, пригнічення каспаз-3.

- Стимулюють енергетичний обмін, збагачують макроергічними фосфатами головний мозок, серце, печінку, скелетні м'язи, тому що підсилюють гліколіз і окислення ліпідів; сприяють ранньому включенню аеробних процесів окислення, стабілізують ультраструктуру мітохондрій, збільшують спряженість окислення і фосфорилування.

- Стимулюють синтез РНК, білка, мембранних фосфоліпідів, нейротрофічних факторів, підсилюють нейрогенез і синаптогенез.

- Пригнічують продукцію вільних радикалів, збільшують активність антиоксидантних ферментів.

- Стимулюють продукцію глікогену в печінці і скелетних м'язах.

- Гальмують в головному мозку запальні і аутоімунні процеси при інсульті, черепно-мозковій травмі, хворобі Паркінсона, зменшують токсичну дію  $\beta$ -амілоїду при хворобі Альцгеймера.

Психостимулятори -адаптогени надають регулюючу дію: нормалізують функції незалежно від вихідного патологічного фону, наприклад, усувають лейкоцитоз і лейкопенію, еритроцитоз і анемію, підвищують виживаність тварин при перегріванні, охолодженні, підвищеної м'язової навантаженні, гіпокінезії, центробіжному прискоренні, гіпоксії, послаблюють симптоми інтоксикацій.

Психостимулятори -адаптогени приймають в першій половині дня при апатії, астенії, депресії, хронічної артеріальної гіпотензії. Їх призначають також здоровим людям в період інтенсивних тренувань і напруженої діяльності, якщо неможливий повноцінний відпочинок.

Прийом психостимуляторів -адаптогенів обмежений при артеріальній гіпертензії, порушеннях, інсомнії, кровоточивості, лихоманці.

## НООТРОПНІ ЗАСОБИ

Ноотропні засоби (нейрометаболичні стимулятори, когнітивні підсилювачі) надають мнемотропну дію (від грец. *Mneme* - «пам'ять», *tropos* - «напрямок») і покращують інтегративні функції головного мозку - інтелект, увагу, короткочасну і довготривалу пам'ять. Ноотропні засоби полегшують наступне поширення інформації та пошук інноваційних рішень, прискорюють навчання, скорочують число помилок при вирішенні завдань. Під їх впливом послаблюється сприйнятливості до стресу, відновлюються інтерес до життя, цільові установки, почуття впевненості в собі, оптимізм, життєвий тонус. Важливою властивістю ноотропних засобів є також нейропротективна дія - підвищення стійкості головного мозку до нейродегенеративних процесів і нейротоксичних впливів.

Ноотропні засоби діють на кору великих півкуль і гіпокамп. Вони полегшують міжпівкульну передачу нервових імпульсів через мозолисте тіло, підсилюють контролюючий вплив кори на підкіркові структури, активують функції як нейронів, так і нейроглії, полегшують синаптичну передачу. Ноотропні засоби сприяють кращій організації ЕЕГ: під їх впливом зменшується поширення хвиль низькочастотних ритмів ( $\delta$ ,  $\theta$ ) і збільшується частка хвиль високочастотного спектра ( $\alpha$ ,  $\beta$ ), що свідчить про підвищення рівня неспання.

### ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НООТРОПНИХ ЗАСОБІВ

#### Поліпшення біоенергетики головного мозку

Ноотропні засоби активують метаболізм АТФ і цАМФ в головному мозку, прискорюють утилізацію глюкози, інтенсифікують гліколіз і аеробне дихання, сприяють збільшенню активності аденілатциклази і  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  залежної АТФази. Як відомо, для старіння і нервово-психічних захворювань характерні дефіцит енергії і зниження активності аденілатциклази в нейронах. Ноотропні засоби протистоять цим процесам.

Ноотропні засоби, що мають структуру ГАМК, надають протигіпоксичний ефект, модифікуючи біохімічні реакції ГАМК-шунта.

#### Поліпшення метаболізму нейромедіаторів

Ноотропні засоби активують синтез, виділення та кругообіг дофаміну, норадреналіну, ацетилхоліну, ГАМК, прискорюють утворення рецепторів нейромедіаторів. Фенотропіл прямо активує n-холінорецептори. У механізмі виділення нейромедіаторів має значення блокада калієвих каналів, що викликає деполяризацію.

Велике значення має збалансований вплив ноотропних засобів на функції глутаматергічних синапсів, так як глутамінова кислота, з одного боку, є

важливим синаптичним медіатором, а з іншого - її надмірне накопичення супроводжується симптомами нейротоксичності. Ноотропні засоби активують AMPA рецептори і посилюють глутаматергічну передачу, якщо вона ослаблена, але як блокатори NMDA -рецепторів зменшують нейротоксичність глутамінової кислоти.

Глутамінова кислота через систему  $Ca^{2+}$  - кальмодуліну підвищує синтез білків, що зв'язуються з цАМФ -залежним елементом ( CREB ). Білок CREB активує експресію генів, відповідальних за продукцію нейротрофічних факторів і білків, що перешкоджають апоптозу нейронів.

#### **Збільшення синтезу білка і посилення нейрогенеза**

Ноотропні засоби активують геном нейронів, збільшують синтез ДНК, РНК , інформаційних нейропептидів , інтенсифікують їх обмін. Препарати цієї групи, підвищуючи продукцію нейротрофічних факторів, підсилюють регенерацію нейронів в корі великих півкуль і гіпокампі .

#### **Поліпшення мозкового кровотоку і реології крові**

Ноотропні засоби розширюють мозкові судини, покращують кровотік в зонах ішемії мозку (особливо у фронтальній корі і гіпокампі ), перешкоджають розвитку його набряку, агрегації тромбоцитів, тромбоутворення , підвищують еластичність еритроцитів і покращують мікроциркуляцію. Нікотинова кислота, що входить до складу пікамилона <sup>\*</sup> , надає прямий судинорозширювальний і протиатеросклерозний вплив.

#### **Антиоксидантна дію і збільшення синтезу мембранних фосфоліпідів**

Ноотропні засоби, пригнічуючи вільнорадикальне перекисне окислення, захищають фосфоліпиди мембран нейронів від деструкції, а також прискорюють синтез фосфатидилхоліну і фосфатидилетаноламіну , підвищують еластичність клітинної мембрани. В результаті такої дії полегшується фіксація слідів пам'яті.

#### **Потенціювання мнемотропних ефектів нейропептидів пам'яті**

Рацетами пірацетам і фенотропіл , пірролідонове кільце яких не розкривається з утворенням лінійної молекули ГАМК , є агоністами рецепторів, що сприймають сигнали від нейропептидів пам'яті (фрагментів АКТГ , вазопресину, субстанції Р).

За хімічною будовою рацетами близькі до циклічної формі кінцевої амінокислоти нейропептидів пам'яті - піроглутамат і діють на рецептори як екзогенні ліганди . Найбільше значення для мнемотропної дії рацетамів має аллостерична активація AMPA рецепторів в корі великих півкуль і гіпокампі . Ноотропні засоби можна віднести до класу ампакінов .

### **ЗАСТОСУВАННЯ І ОСОБЛИВОСТІ ДІЇ НООТРОПНИХ ЗАСОБІВ**

Показаннями до призначення ноотропних засобів служать різні порушення ЦНС .

- Олігофренія, дитячий церебральний параліч, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю у дітей, профілактика церебральних порушень у новонароджених з груп підвищеного ризику.

- Атеросклероз мозкових судин, дисциркуляторна і гіпертонічна енцефалопатія, гострі порушення мозкового кровообігу та їх наслідки.
- Мнестичні порушення при алкоголізмі, наркоманії, епілепсії, нейроінфекціях .
- посттравматичні гострі і хронічні ураження головного мозку.
- Астенія і депресія при соматичних, неврологічних і психічних захворюваннях.
- Важкий стрес з перевагою, порушенням психічної і соціальної адаптації, синдром хронічної втоми.
- Центральне, периферичний і постконтузійне запаморочення.
- Кортикальна міоклонія , порушення рівноваги.
- Кома судинної, токсичної або травматичної етіології.

Таким чином, ноотропні засоби застосовують при порушеннях вищих функцій головного мозку, викликаних патологічними процесами або стресовим впливом фізичних, хімічних, біологічних і соціальних факторів. Іноді ноотропні засоби приймають здорові люди, коли в умовах екстремального навантаження необхідно підвищити розумову працездатність, концентрацію уваги, продуктивність роботи, організованість, здатність до планування і прийняття рішень, швидкість вилучення сліду пам'яті і обсяг матеріалу, що запам'ятовується, провести корекцію добових біоритмів. Ефективність терапії залежить від віку пацієнта: чим він молодший, тим краще відповідь на лікування.

Ноотропні засоби добре переносяться пацієнтами. У окремих пацієнтів виникають дратівливість, неспокій, інсомнія , тривога, диспепсичні порушення, алергічні реакції. Хворим на цукровий діабет необхідно враховувати велику кількість цукру в складі гранул пірацетаму . Прийом гамма-аміномасляної кислоти може супроводжуватися блювотою, відчуттям жару, коливаннями артеріального тиску. Меклофеноксат підсилює марення і галюцинації у осіб з психічними захворюваннями, провокує аритмію ( діметіламіноетанол - антагоніст холіну в синтезі ацетилхоліну). При лікуванні гопантенової кислотою описаний синдром, аналогічний синдрому Рейє (енцефалопатія і жирова дистрофія печінки).

Пірацетам протипоказаний при гострій нирковій недостатності, цукровому діабеті (у формі гранул), дітям до одного року.

### **АНАЛЕПТИКИ (тонізуючий засіб )**

Аналептики (від грец. *Ana* - «рух вгору», *lepticos* - «здатний сприймати») тонізують дихальний і судиноруховий центри довгастого мозку. Тонізація - більш широке поняття, що відображає здатність будь-яких лікарських засобів нормалізувати пригноблені функції.

У сучасній практиці аналептики застосовують рідко, так як вони неадекватно підвищують потребу головного мозку в кисні, посилюють гіпоксію нейронів, при тривалому застосуванні виснажують їх функціональні резерви, у великих дозах можуть викликати судом.

Застосування аналептиків з обережністю можливо при асфіксії новонароджених, утопленні, гіпотензивних станах центрального генезу, в післянаркозному періоді. Аналептики застосовують також при динамічних розладах мозкового кровообігу (непритомності), порушення серцевої діяльності.

Механізм дії аналептиків вивчений недостатньо. Лікарські засоби цієї групи:

- полегшують деполяризацію нейронів, підвищуючи проникність натрієвих та кальцієвих каналів;
- збільшують лабільність нервових центрів і частоту розрядів післядії;
- вкорочують латентний період рефлексів;
- виявляють антагонізм з гальмівними медіаторами ЦНС : бемеGRID і Пікротоксин <sup>▲</sup> послаблюють дію ГАМК , кофеїн - аденозину, стрихнін і секурінін - гліцину.

Аналептики частішають і поглиблюють подих, спонукаючи пригноблений дихальний центр до роботи. Вони підвищують чутливість нейронів дихального центру до вуглекислого газу, іонів водню, а також до рефлекторних стимулам від каротидних клубочків, хеморецепторів судин і больових закінчень шкіри.

Аналептики класифікують згідно з механізмом тонізуючого дії на дихальний центр.

- Аналептики - прямі стимулятори нейронів дихального центру: бемеGRID , кофеїн, етимізол .
- Аналептики рефлекторного дії - н- холіноміметики : лобелін , цитізін .
- Аналептики прямого і рефлекторного дії: камфора , нікетамід .

Аналептики короткочасно (хвилини, години) тонізують дихальний центр, при їх повторному введенні дихальний центр виснажується, виникають судоми. Найбільшу практичну цінність мають аналептики з несильним, але відносно тривалим ефектом і достатньою терапевтичною широтою (кофеїн, етимізол <sup>▲</sup> , камфора , нікетамід ).

Аналептики, тонізуючи судиноруховий центр, підвищують тонус резистивних артеріол і емісних венул , збільшують венозне повернення крові до серця, вдруге підвищують серцевий викид. Кофеїн і камфора прямо активують серцеву діяльність.

БемеGRID , кофеїн, камфора і нікетамід надають збудливу антинаркотичну дію. Вони зменшують ступінь гноблення ЦНС , сприяють проясненню свідомості, покращують координацію рухів. Пробуджує ефект розвивається тільки в тих випадках, коли депресія ЦНС не досягає рівня наркозу, свідомість повністю не виключене (неважкі отруєння снодійними засобами, анксиолітиками , етанолом, опіюідними анальгетиками).

## **КАМФОРА**

### **Фармакологічні властивості камфори**

Камфора має місцеву, рефлекторну і резорбтивну дію.

При місцевому застосуванні камфора проявляє дратівливі, аналгетичні, протимікробні (пригнічує розмноження пневмокока) і інсектицидні (репелент проти вошей, бліх, молі) властивості.

Камфора, подразнюючи нервові закінчення шкіри і слизових оболонок, викликає сегментарні (трофічні) і відволікаючі -знеболюючі рефлексії. Масляний і спиртовий 10% розчини камфори і камфорну мазь застосовують для втирання в шкіру при бронхіті, радикуліті, невралгії, ревматизмі.

Після підшкірного введення камфори в масляному розчині максимальна концентрація в крові досягається через 20-30 хв. Кращі розчинники камфори - персикова і абрикосова олії. На місці ін'єкції можливий розвиток асептичного запалення - олеом (для профілактики місце введення масляних розчинів зігрівають за допомогою грілки). Частково камфора виділяється з організму в незміненому вигляді бронхіальними залозами, надаючи подразнюючу відхаркувальну дію. Велика частина введеної дози окислюється цитохромом Р-450 і в вигляді глюкуронідів елімінується із сечею. Камфора НЕ кумулює, ін'єкції її масляних розчинів можна проводити 5-6 разів на добу.

Камфора підвищує чутливість дихального центру до вуглекислого газу, іонів водню і рефлекторним впливом з хеморецепторів судин і больових закінчень шкіри. Слабкіше активує судиноруховий центр. У токсичних дозах викликає клоніко-тонічні судоми, збуджуючи моторні зони кори великих півкуль і центрів середнього мозку; неадекватно збільшує потребу нейронів в кисні, викликає гіпоксію головного мозку.

Камфора виявляє антиаритмічну та кардіотонічну дію, блокує м-холінорецептори серця. Антиаритмічний ефект обумовлений підвищенням автоматизму синусового вузла. Потенціали дії синусового вузла пригнічують ектопічні вогнища збудження в провідній системі серця і скорочувальності міокарді.

Кардіотонічна дія камфори направлена на посилення серцевих скорочень при декомпенсації міокарда. Камфора сенсibiliзує  $\beta$ -адренорецептори серця до дії норадреналіну і адреналіну, а також запобігає окисленню катехоламінів, підвищуючи виділення з еритроцитів амінокислот з антиоксидантними властивостями.

Камфора стимулює гліколіз і аеробне окислення, підвищує спряженість окислення і фосфорилування, збільшує синтез АТФ, креатинфосфату і глікогену в серце. Помірно підвищує потребу серця в кисні, але забезпечує адекватну доставку кисню, розширюючи коронарні судини.

Камфора звужує розширені судини органів черевної порожнини, так як активує судиноруховий центр, але розширює мозкові і коронарні судини за рахунок міотропної спазмолітичної дії.

Резорбтивні ефекти камфори використовують в комплексній терапії гострої і хронічної серцевої недостатності, судинного колапсу, інтоксикацій депресантами ЦНС, інфекційних захворювань. Камфора протипоказана при епілепсії і схильності до судомних реакцій.

## ЕТИМІЗОЛ

**Етимізол** є молекулою кофеїну з розімкненим піримідиновим кільцем (антіфеїн). Він володіє унікальними властивостями: поєднує седативний вплив на кору великих півкуль з м'якою тонізуючою дією на дихальний центр без подальшого виснаження його функції. Етимізол покращує довготривалу пам'ять і настрій, не впливає на судиноруховий центр, рідко провокує судоми.

В нейронах етимізол покращує біоенергетику, підвищує синтез ДНК, РНК і білка. Етимізол «відкриває» хроматин і збільшує його доступність для активаторів транскрипції. «Відкритий» стан хроматину полегшує експресію генів при навчанні та сприяє консолідації довготривалої пам'яті. Протигіпоксичний і енерготропний ефекти етимізолу обумовлені активацією глікогенсинтази з подальшим посиленням гліколізу.

Негеномна дія етимізолу направлена на цитозольні форми протеїнкінази СК2. Їх активація призводить до фосфорилування іонних каналів, рецепторів гормонів, сигнальних молекул, молекул клітинної адгезії. Під впливом етимізолу збільшується вхідний струм  $Ca^{2+}$  з іонних каналів, активуються NMDA-рецепторами. Іони кальцію викликають виділення норадреналіну з пресинаптичних закінчень. Етимізол також активує холінацетилтрансферазу нейронів і підвищує синтез ацетилхоліну.

Етимізол, стимулюючи секрецію гіпоталамусом кортикотропін-рилізінг-гормона, послаблює синдром відміни глюкокортикоїдів, пригнічує алергічні реакції, нормалізує синтез сурфактанту в легенях. При виразковій хворобі етимізол активує синтез білка і процеси регенерації в слизовій оболонці шлунка.

Показання до застосування етимізолу: дихальні розлади у новонароджених (профілактично вводять жінкам з передчасними пологам), порушення дихання при інфекційних захворюваннях, післянаркозному пригніченні ЦНС, синдром відміни глюкокортикоїдів.

Етимізол добре переноситься, лише в рідкісних випадках викликає нудоту та інші симптоми диспепсії, запаморочення, неспокій, інсомнію. Протипоказаний при психомоторному збудженні.

**Завдання для самоконтролю:** Виберіть правильні відповіді.

1. Тимеретична дія антидепресантів обумовлена:

- А. Блокадою центральних  $\alpha$ -адренорецепторів
- В. Блокадою центральних  $H_1$ -гістамінорецепторів
- С. Центральним М-холіноміметичним ефектом
- Д. Блокадою центральних  $5HT_2$ -рецепторів
- Е. Центральним адреноміметичним ефектом

2. До небажаних ефектів СЮЗС відносяться:

- А. Рухові розлади
- В. Атропіноподібні ефекти
- С. Підвищення апетиту
- Д. «Серотонінові» кризи
- Е. Антероградна амнезія

3. Небажаними ефектами солів литію є:

- A. Тремор кінцівок
  - B. Важка діарея
  - C. Гіпертензія
  - D. Пригнічення дихання
  - E. Поліурія, спрага
4. *Фармакодинамічними ефектами психостимуляторів є:*
- A. Брадіаритмія
  - B. Анорексигенний ефект
  - C. Покращують довготривалу пам'ять
  - D. Покращують увагу, погіршують творчу діяльність
  - E. Мобілізація енергетичних ресурсів організму
5. *Вкажіть фармакологічні ефекти кофеїну:*
- A. Збуджуюча дія на кору головного мозку
  - B. Звуження всіх судин
  - C. Прямий кардіостимулюючий ефект
  - D. Погіршення діурезу
  - E. Стимуляція шлункової секреції

### **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 No 1269 – Режим доступу: [https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn\\_20190605\\_1269\\_dod.pdf](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://https://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>