

Одеський національний медичний університет
Кафедра загальної і клінічної фармакології та
фармакогнозії

АНТИДЕПРЕСАНТИ
ПСИХОСТИМУЛЯТОРИ
НООТРОПНІ ЗАСОБИ
АНАЛЕПТИКИ



АНТИДЕПРЕСАНТИ (тимолептики, тимоаналептики)

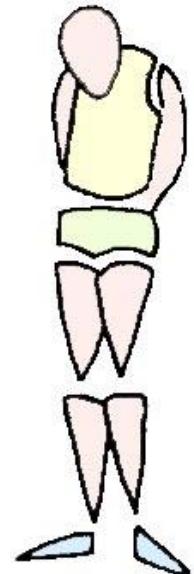
(греч. *thymos* – душа, *ана* – рух вгору,
lepticos – здатний сприймати)

- психотропні засоби, що зменшують депресію, «виправляють» патологічно зміненій настрій, повертають цікавість до життя, активність і оптимізм

Види депресій:

Ендогенні – при психічних захворюваннях (шизофренія, психоз)

Екзогенні (реактивні) – при важкій психічній травмі, невиліковних захворюваннях, втомі



ПАТОГЕНЕЗ ДЕПРЕСІЙ

В центрах лімбічної системи ↓ вміст моноамінів – серотоніну, норадреналіну і дофаміну

Серотонін – нейромедіатор «доброго самопочуття»:

- ✚ ↑ настрою (власно тимолептичний ефект)
- ✚ контроль за імпульсивним позивом
- ✚ Нормалізація статевої поведінки
- ✚ ↓ рівня агресивності
- ✚ поліпшення засинання
- ✚ регуляція циклів сну
- ✚ ↓ апетиту
- ✚ ↓ чутливості до болю



КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИДЕПРЕСАНТІВ



SSRI

1. Селективні Інгібітори Зворотного Захоплення Серотоніну (CI33C; ssris, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors):

Флуоксетин, Сертралін, Циталопрам, Пароксетин, Флувоксамін



SNRI

2. Інгібітори Зворотнього Захоплення Серотоніну та Норадреналіну (SNRIs)

2.1 Селективні Інгібітори Зворотнього Захоплення Серотоніну та Норадреналіну (CI33CiH):

Венлафаксин, Дулоксетин, Мілнаципран

2.2 Трициклічні антидепресанти (TCA, TriCyclic Antidepressants):

Іміпрамін, Дезіміпрамін, Амітриптилін, Нортриптилін, Доксепін, Кломіпрамін

2.3 Інгібітори Зворотнього Захоплення Норадреналіну:

Бупропіон, Атомоксетин



3. Антагоністи моноамінових рецепторів:

Тразадон, Нефазадон, Міртазапін, Міансерин



MAOI

4. Інгібітори моноаміно оксидази (MAO):

Фенелзин, Транілципромін, Моклобемід



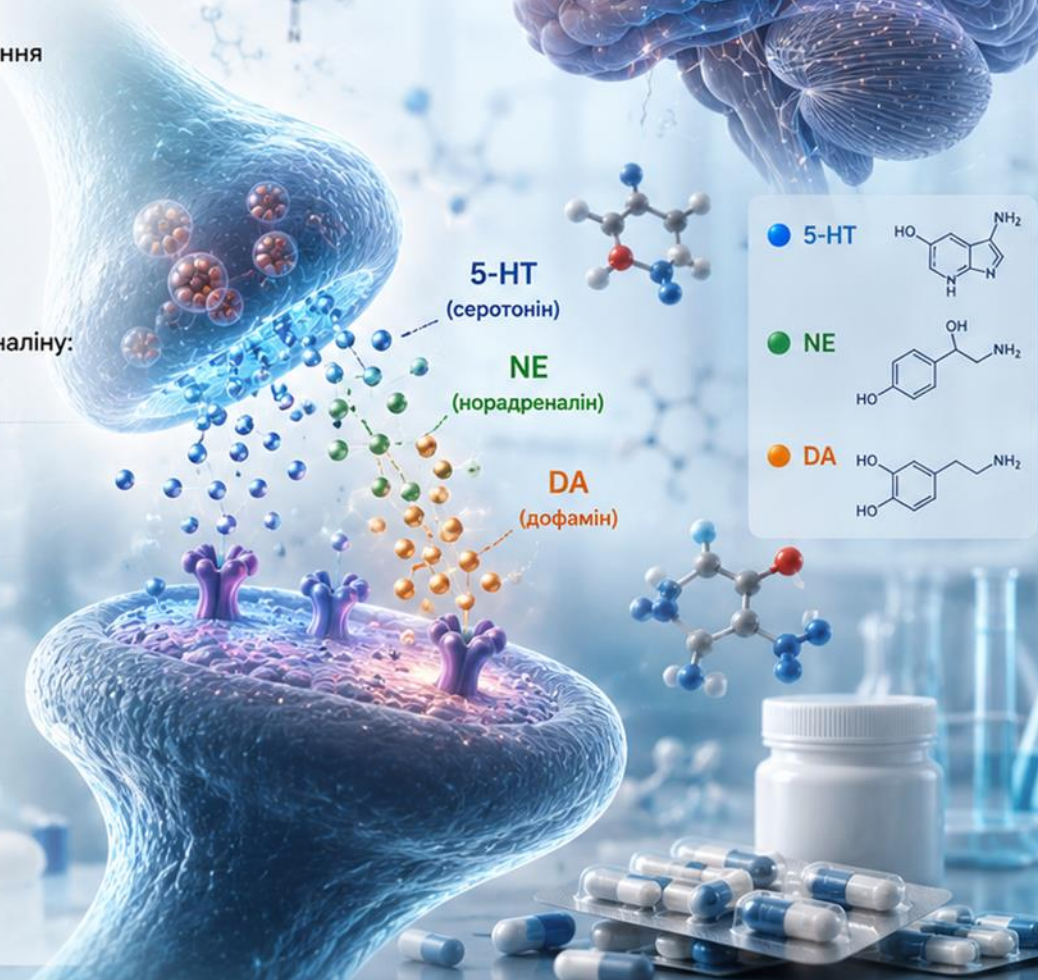
5. Агоніст рецепторів мелатоніну:

Агомелатин



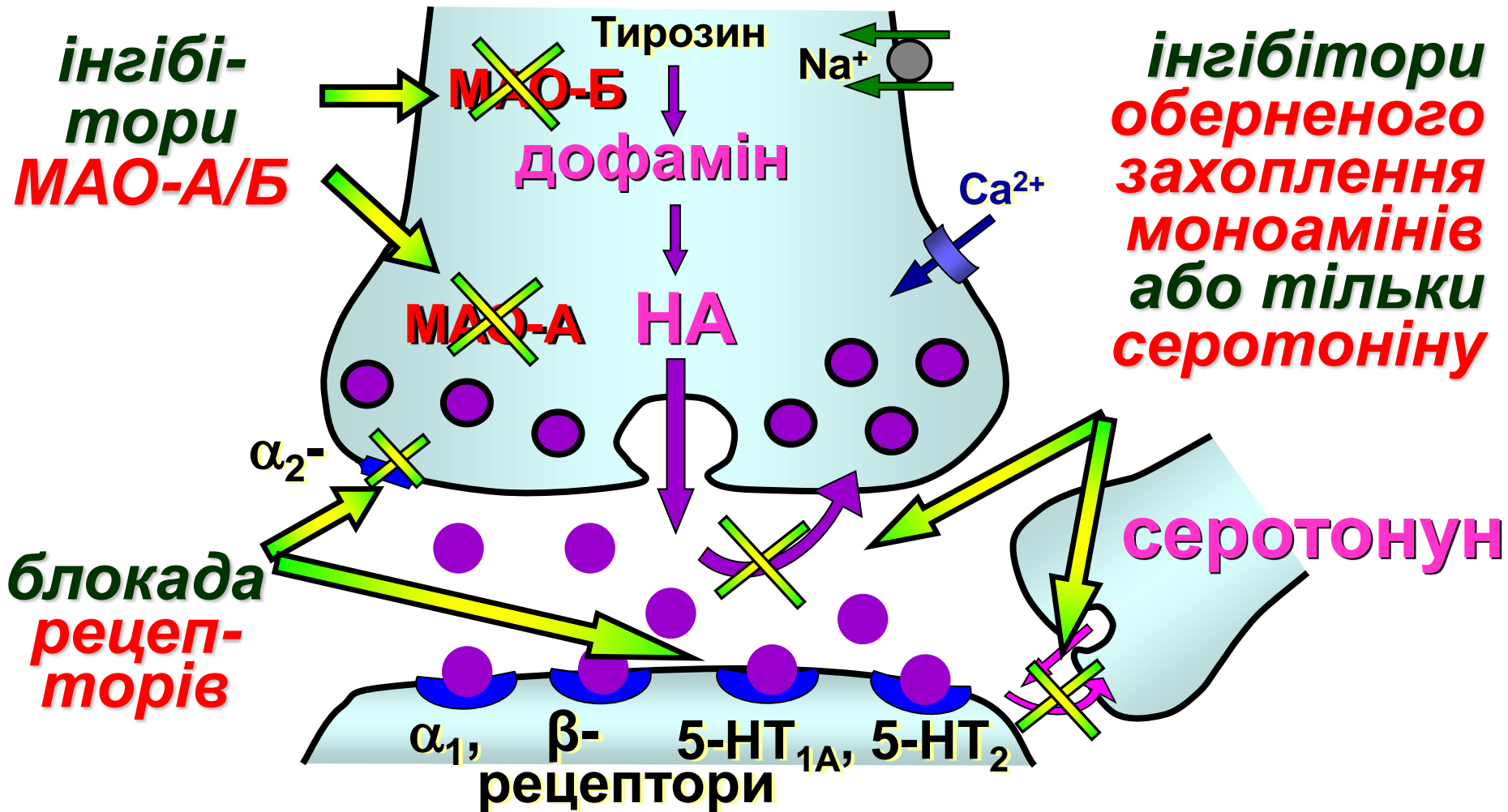
6. Антагоніст NMDA-рецепторів:

Кетамін



МЕХАНІЗМ АНТИДЕПРЕСИВНОЇ ДІЇ

потенціювання і регуляція моноамінергічної передачі в ЦНС



СЕЛЕКТИВНІ ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОГО ЗАХОПЛЕННЯ СЕРОТОНІНУ



Блокують переносчика серотоніну (SERT); мають високу спорідненість із моноаминами і низьку до гістамінових, мускаринових і адренорецепторів. Флуоксетин додатково блокує 5-HT₂ рецептори. Існує міжіндивідуальна відмінність переносчика серотоніну, що може впливати на індивідуальну ефективність, що обумовлює і різну ефективність у різних пацієнтів.



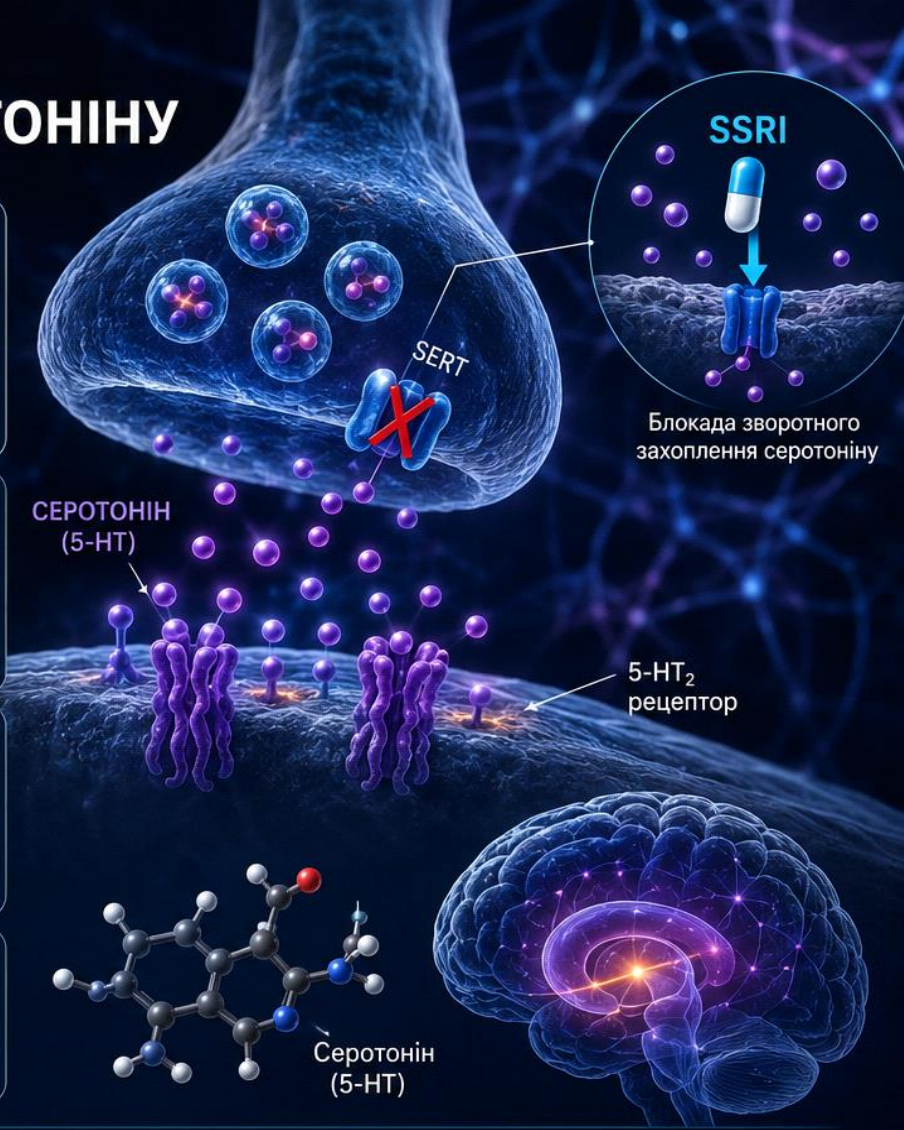
Використовуються для лікування генералізованих фобічних порушень (GAD), посттравматичного синдрому (PTSD), obsесивно-компульсивних розладів, панічних розладів, постменопаузальних депресивних розладів (PMDD), булемії



Зазвичай не накопичуються (період напіввиведення близько доби; у флуоксетину – 2-3 доби плюс утворюються активні метаболіти). Флуоксетин, флувоксамін, пароксетин уповільнюють метаболізм деяких ліків в печінці (наприклад, TCA).



Переваги: легкість використання, відносна безпечність при передозуванні, добра переносимість, низька вартість, широкий спектр показань до застосування



ПРИКЛАДИ СІЗЗС (SSRIS)



Флуоксетин



Сертралін



Циталопрам



Пароксетин



Флувоксамін

ТРИЦИКЛІЧНІ АНТИДЕПРЕСАНТИ

Класичні антидепресанти, які змінили психіатрію в 1980-х, 90-х роках



Домінували як антидепресанти в 1980-х, 90-х роках. На сьогодні використовуються при відсутності ефективності до СІЗЗС і СІЗЗСін.



Деякі препарати (іміпрамін) блокують зворотне захоплення серотоніну і норадреналіну, а також мускаринові рецептори; дезіміпрамін – менше впливає на мускаринові рецептори; кломіпрамін – ближче до дії СІЗЗС.



Іміпрамін і амітриптилін утворюють активні метаболіти (дезіпрамін і нортриптилін), що значно подовжує дію препарати (до 2-3-х діб).



Використовуються для лікування великої депресії, хронічного больового синдрому, енурезу, безсоння; кломіпрамін – при obsesивно-компульсивних розладах.

ДОДАТКОВО:

блокада мускаринових рецепторів (M₁ – M₅)



ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ



Велика депресія



Хронічний больовий синдром



Безсоння



Енурез



Obsesивно-компульсивні розлади (кломіпрамін)

МЕХАНІЗМ ДІЇ

СЕРТОНИН (5-НТ)

НОРАДРЕНАЛІН (NA)

SERT

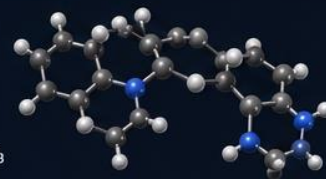
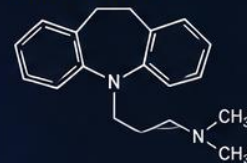
NET

ТРИЦИКЛІЧНИЙ АНТИДЕПРЕСАНТ

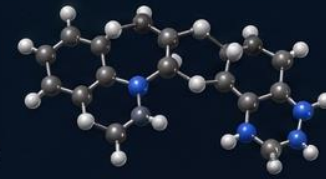
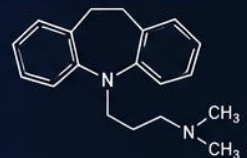
блокує зворотне захоплення серотоніну та норадреналіну

ПРИКЛАДИ ТРИЦИКЛІЧНИХ АНТИДЕПРЕСАНТІВ

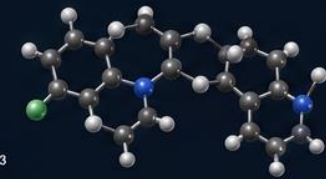
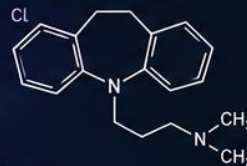
ІМІПРАМІН



АМІТРИПТИЛІН



КЛОМІПРАМІН



АКТИВНІ МЕТАБОЛІТИ

- Іміпрамін → дезіпрамін
- Амітриптилін → нортриптилін



Подовження дії до 2-3 діб



НЕДОЛІКИ

Відносно висока токсичність із летальними наслідками при передозуванні



Кардіотоксичність



Антихолінергічні ефекти



Седация, запаморочення



Високий ризик при передозуванні

СЕЛЕКТИВНІСТЬ АНТИДЕПРЕСАНТІВ

окрім пригнічення оберненого захоплення, низка препаратів блокують центральні і периферичні М-, α - і H_1 -гістамінорецептори

групи	пригнічення реаптейку			блокада постсинаптичних рецепторів		
	НА	С	ДА	М-	H_1 -	α -
типові (ТЦА):						
- іміпрамін	+++	+++	-	+++	++	+++
- амітриптилін	+++	+++	-	+++	++	+++
Чотирициклічні:						
- мапротилін	+++	-	-	++	++	++
СІОЗС	-	+++	-	-, +	-, +	-
ІМАО	+++	+++	-, +	-	-	++



ФАРМАКОДИНАМІКА АНТИДЕПРЕСАНТІВ

основний антидепресивний ефект

– **здатність підвищувати настрої**

додатковий стимулюючий –

активація психомоторної активності та поведінки

додатковий седативний – усунення негативних емоцій, тривоги, страху, неспокою

інші – м-холиноблокуючий, спазмолітичний, антигістамінний

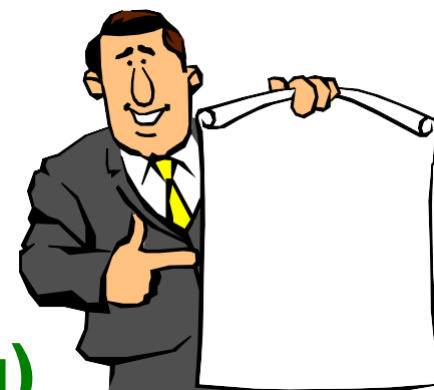
КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИДЕПРЕСАНТОВ

➤ зі стимулюючим
(тіморектики) ніаламід,
моклобемід, іміпрамін,
флуоксетин

ефектом

➤ з седативним ефектом (тімолептики)
амітриптилін, азафен

➤ «сбалансованої» дії піразидол, кломіпрамін,
пароксетин



ФАРМАКОДИНАМІКА АНТИДЕПРЕСАНТІВ

- власно знеболююча дія і потенціювання анальгетичної дії (переважно ТЦА)
- гіпотермія (ТЦА)
- протиблювотна (ТЦА)
- гіпотензивна (ТЦА, ніаламід)
- анксиолітична (тразодон)
- ноотропна (піразидол)
- корекція структури сну (тразодон в малих дозах, агомелатин)
- сексуальні дисфункції (тразодон, бупропіон)



ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ АНТИДЕПРЕСАНТІВ

депресії у психічних хворих -ніаламід, піразидол,
моклобемид,

реактивні – психогенні та
посттравматичні - іміпрамін,
амітриптилін, азафен

неврози, енурез, булімія - амітриптилін, флуоксетин,
іміпрамін,

депресивний синдром при соматичних
захворюваннях (ІХС, хронічні
захворювання) - тразодон, флуоксетин,
сертралін

деменція (хвороба Альцгеймера) - піразидол



НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ

- М-холинолітичні (мідріаз, закріп, тахікардія) - **іміпрамін, амітриптилін**
- психичні порушення (марення, галюцинації) - **ніаламид**
- диспепсичні розлади - **ніаламид, піразидол**
- кардіотоксичність, артеріальна гіпотензія - **іміпрамін, амітриптилін, тразодон**
- артеріальна гіпертензія («сирний синдром») **ніаламид, піразидол**
- гепатотоксичність **ніаламид, піразидол**
- сонливість, інсомнія **іміпрамін, амітриптилін, тразодон**



ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БІПОЛЯРНИХ РОЗЛАДІВ

Препарати літію.

Механізм дії: виснаження запасів інозитолу; заміна Na^+ на Li^+

Застосування: до впровадження антиконвульсантів і антипсихотиків препарати літію були основними препаратами для лікування **біполярних розладів (1.)**. При інтенсивній маніакальній фазі їх комбінують з бензодіазепінами і антипсихотиками. **Депресантна стадія** також потребує додаткового призначення антидепресантів, при цьому **ТСА і бупропіон** можуть викликати **ажитацію і манію**; **СІЗЗС** менш здатні викликати маніакальне збудження, але мають меншу ефективність; більш визнаною для лікування біполярного розладу є кветіапін або комбінація олензепіну з флуоксетином.

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ЛІТІЮ

2. Рецидивна ендогенна депресія, що має циклічний характер – може контролюватись **препаратами літію** або **іміпраміном**.

3. Шизоафективні розлади (суміш симптомів шизофренії із депресією/збудження) – лікується **антипсихотичними засобами** самостійно або у поєднанні з **препаратами літію**.

4. Уніполярна депресія – як допоміжна до СІЗЗС або ТСА терапія.

Моніторинг лікування препаратами літію ґрунтується на вимірюванні концентрації літію в крові пацієнта. У випадку першого в житті нападу і ризиків неприхильності до лікування з боку пацієнта бажано поступово припинити лікування препаратами літію. Якщо напад був повторний, тоді лікування може перейти до підтримуючої фази.

НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ ПРЕПАРАТІВ ЛІТІЮ

Неврологічні та психічні порушення: тремор (може зменшуватись бета-блокаторами), атаксія, афазія, дизартрія; порушення свідомості, синдром відміни; посилення пропаркінсонічної дії антипсихотиків;

Порушення функції щитоподібної залози: зниження функції без/з збільшенням розмірів;

Нефрогенний нецукровий діабет: поліурія, спрага, в результаті зниження чутливості до вазопресину; інтерстиціальний нефрит;

Набряки в наслідок затримки в організмі натрію;

Брадикардія, шкірні висипи, лейкоцитоз, можлива **тератогенність**.

Передозування може виникнути при зниженні рівня натрію в крові, використанні діуретиків або порушенні функції нирок. Ефективним при отруєнні є гемодіаліз.

ІНШІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БІПОЛЯРНИХ РОЗЛАДІВ

Вальпроєва кислота – відомий протисудомний засіб.

Механізм дії: знижує рівень інозитулу.

Застосування: препарат першого ряду при біполярних розладах у будь якій фазі; не поступається за ефективність препаратам літію в початковій стадії, водночас мало дослідженою є підтримуюча терапія. Добре перенеситься у значному діапазоні доз (750-2000 мг/добу); може комбінуватись з препаратами літію при неефективності монотерапії

Побічні ефекти: нудота, блювота, сонливість, тремор, збільшення апетиту і ваги, алопеція, гепатотоксичність, тромбоцитопенія, тератогенність

Карбамазепін також є протисудомним засобом, є альтернативою препаратам літію при їх неефективності; початкова доза – 200 мг/добу із можливим збільшенням під час підтримуючої терапії до 800-1200 мг/добу.

Небажані ефекти: неврологічні порушення (диплопія, атаксія), сонливість, анемія, лейкопенія, шкірні висипи

ПСИХОСТИМУЛЯТОРИ

або психомоторні стимулятори – психотропні засоби, що володіють збуджуючою дією, швидко мобілізуючі функціональні і енергетичні резерви організму, в першу чергу ЦНС, збільшуючи таким чином розумову і фізичну працездатність здорових людей (за умов втоми)



класифікація

- ➔ фенілалкіламіни – амфетаміни(фенамин)
- ➔ сидноніміни – сиднокарб
- ➔ похідні піперидину – меридил
- ➔ похідні пурину (ксантини) – кофеїн, кофеїн-бензоат натрію

ІСТОРИЯ ПСИХОСТИМУЛЯТОРІВ



Кофеїн

(чай, кава, какао, кола та ін.)

Кокаїн

(листя коки)

НІКОТИН

(тютюн)

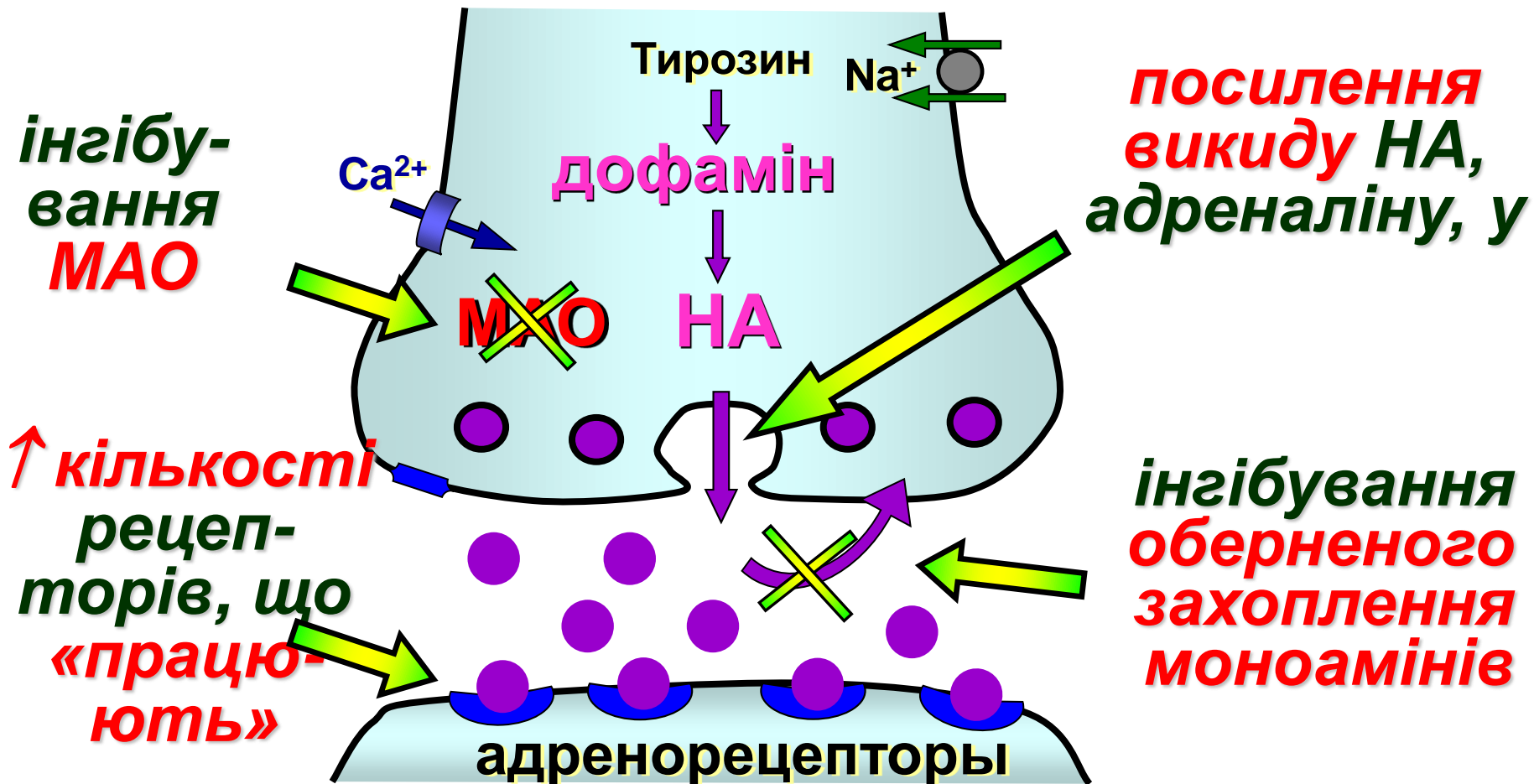
1819 год **Ф. Рунге** виділив кофеїн

1887 год **Л. Еделяну** синтезував
аналог алкалоїду катінону листя ката
(*Catha edulis*) – амфетамін



МЕХАНІЗМ ДІЇ ФЕНІЛАЛКАЛАМІНІВ

активація адренергічної передачі на всіх рівнях: від ЦНС до клітинного обміну





ФАРМАКОДИНАМІКА ФЕНІЛАЛКІЛАМІНІВ

● ЦНС:

■ **нейрофізіологічні процеси:**

- ✓ ↑ активності мозку – ↓ втоми, потреби у сні на 10-12 год, ↑ сприйняття, зору, слуху, осязання (активація РФ, таламуса)
- ✓ ↑ емоціонально-мотиваційного реагування – ініціативність, ↑ настрою (↑ лімбічної системи, гіпоталамуса)
- ✓ оживлення рухів – ↑ рухової активності, порушення контролю за навантаженням (↑ РФ)

■ **психофізіологічні процеси:** ↑ увага, краткотермінова (!) пам'ять, ↑ стереотипну р/боту, але творчу погіршують («стрибки ідей», помилки)



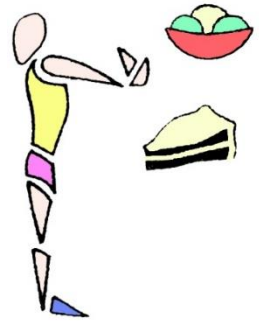
ФАРМАКОДИНАМІКА ФЕНІЛАЛКІЛАМІНІВ

● ЦНС:

- ↓ центру голоду, ↑ центру насичення гіпоталамусу ⇒ **анорексигенний ефект**
- ↑ дихальний центр

● Метаболізм:

- мобілізація ресурсів АТФ і креатінфосфату в ЦНС, серце, печенки, скелетних м'язах
- ↑ глікогенолізу і ліполізу, доставка і утилізацію глюкози і жирних кислот ⇒
- в крові ↑ глюкози, пірувату, лактату, метаболічний ацидоз
- ↑ потреби органів в O_2 , порушення синтезу макроергів
- неекономічна витрата енергії, ↑ T тіла, швидка втомлюваність





ФАРМАКОДИНАМІКА ФЕНІЛАЛКІЛАМІНОВ

ССС:

- ▶ «+» іно-, хроно-, батмо-, дромотропні ефекти ⇒ тахіаритмії
- ▶ ↑ АТ, ударного і хвилинного об'єму крові

Особливості:

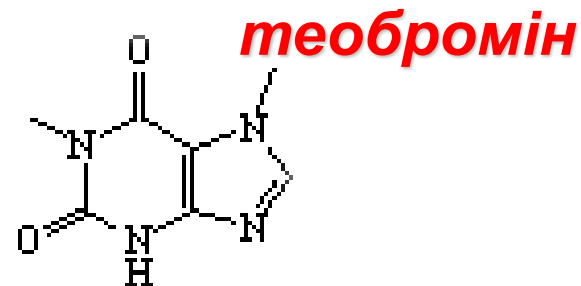
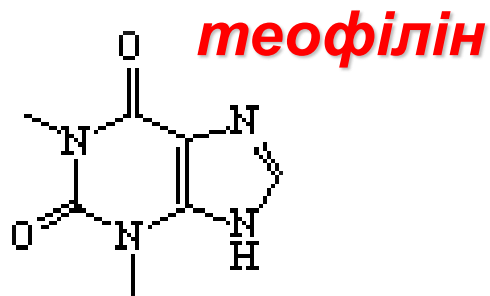
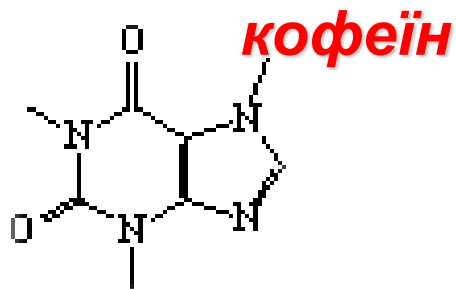
- ▶ ступінь активації пропорціональна дозі
- ▶ в ускладнених умовах, при глибокій втомі, тривалому стресі, «напруженій роботі адренергічної системи» **застосування небезпечно** (швидке виснаження депо моноамінів, параліч серця)
- ▶ синдром «віддачі», залежність
- ▶ ⇒ це препарати одноразового прийому, в першій половині дня (перерва не < 4 днів)
- ▶ у 10-15 % людей – парадоксальна реакція (тривога, злоба, депресія, сонливість та ін.)





ПОХІДНІ КСАНТИНІВ

- ✓ **алкалоїди:** кофеїн, теобромін, теофілін
- ✓ **полусинтетичні:** амінофілін (еуфілін) (теофілін+етилендіамін!), дипрофілін, пентоксифілін (трентал, агапурин) та ін.



джерела отримання

- ➡ **кофеїн:** чай (до 5 %), кава (2-2,5 %), горіх кола (2 %) та ін., а також синтетичним шляхом з сечової КИСЛОТИ
- ➡ **теобромін:** семена шоколадного дерева (2 %)
- ➡ **теофілін:** чай



КОФЕЇН

механізм дії

- ➔ конкурентний антагоніст аденозинових рецепторів A_1 (пуринових P_1) \Rightarrow \uparrow синтезу цАМФ
- ➔ інгібує фосфодіестеразу (у великих дозах), що \downarrow інактивацію цАМФ
- ➔ в результаті \uparrow внутрішньоклітинний рівень цАМФ в ЦНС, серці, гладеньких і скелетних м'язах, жировій тканині

фармакодинамка

- + ЦНС – \uparrow виділення нейромедіаторів в:
 - дофамінергічних - психостимуляція
 - холінергічних синапсах кори - \uparrow розумової діяльності
 - холінергічних синапсах довгастого мозку - \uparrow дихательного центру
 - адренергічних синапсах гіпоталамуса і довгастого мозку - \uparrow судиннорухового центру



КОФЕЇН

фармакодинаміка

+ Серце:

- **прямий кардіостимулюючий ефект – «+»** іотропний ефект, ↑ потреби органів в O_2 , у великих дозах аритмії
- **тахі-** (↑ автоматизм синусового вузла) **або брадикардія** (↑ центру блукаючого нерва)

+ Судини:

- **звуження судин шкіри, слизових оболонок, органів черевної порожнини** (вплив судиннорухового центру)
- **розширення коронарних судин, судин легень, скелетних м'язів** (регульованих за участі цАМФ)
- **↑ АТ при легкій гіпотензії** (в нормі мало впливає)
- **мозковий кровообіг у здорових може погіршуватись, при спазмах, мігрені – нормалізує** (спазмолітична дія)



КОФЕЇН

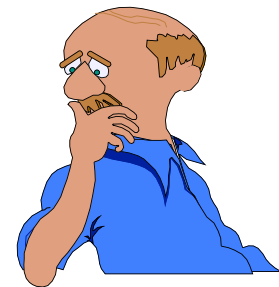
фармакодинаміка

- ✚ ШКТ – стимуляція шлункової секреції
- ✚ нирки – ↑ діурезу (помірно)
- ✚ гладенькі м'язи – розслаблення м'язів бронхів і жовчовивідних шляхів
- ✚ метаболізм – ↑ ліполізу, глікогенолізу, основного обміна на 10-25 %
- ✚ при зловживанні – міокардит, погіршення кровопостачання в кінцівках, ускладнення ІХС, інсомнія, тремор, психічна залежність (кофеїнізм)



ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ПСИХОСТИМУЛЯТОРІВ

- тимчасове ↑ розумової діяльності – сиднокарб (2-3 дні), кофеїн
- разове ↑ фізичної витривалості у надзвичайних умовах – сиднокарб (2-3 дні одноразово) + відпочинок
- неврози з явищами астенії, затяжні депресії, енурез – сиднокарб (2-3 тижні)
- нарколепсія – сиднокарб, кофеїн
- для послаблення дії пригнічуючих ЦНС засобів – сиднокарб, кофеїн
- гіпотензія центрального походження (травми, інтоксикації, інфекційні захворювання) – кофеїн
- мігрень – кофеїн
- як аналептик – кофеїн



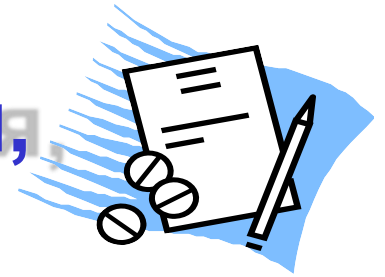
КЛАСИФІКАЦІЯ НООТРОПІВ

- похідні пірролідону – пірацетам (ноотропіл), анірацетам
- гамк-ергічні – аміналон, пікамилон, фенібут, натрія оксипутират
- похідні різних груп – пірідитол (енцефабол), ацефен, мемантин, гліцин



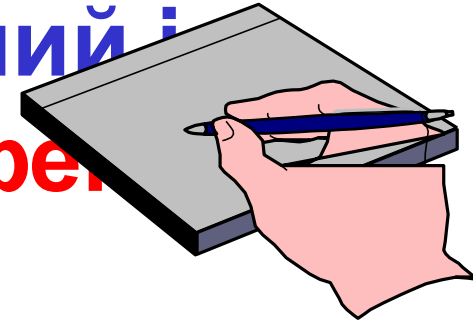
НООТРОПИ ФАРМАКОДИНАМІКА

- покращують пам'ять, навчання, розумову діяльність
- надають церебропротекторну дію (↑ стійкості мозку до гіпоксії, ↑ температури, стресовим факторам)
- ↑ відновлювальні процеси в ушкодженому мозку (травми, інсульт)
- протишокова, миорелаксантина, снодійна, наркозна дія (оксибутират натрію)



КЛАСИФІКАЦІЯ АНАЛЕПТИКІВ

● з переважним впливом на центри життєзабезпечення (дихальний і судиноруховий центри) - кофеїн, бемегрид, коразол



● зі змішаним механізмом дії - камфора, сульфокамфокаїн, кордіамін, стрихнін

АНАЛЕПТИКИ

- полегшують деполяризацію нейронів (проникність Na^+ і Ca^{2+} каналів)
- підвищують лабільність нервових центрів
- зменшують латентний період рефлексів
- збільшують витрати макроергів, споживання кисню
- антагонізм до гальмуючих медіаторів ЦНС





ЗАСТОСУВАННЯ АНАЛЕПТИКІВ

- + отруєння снодійними (бемегрід, кофеїн, сульфокамфокаїн, кордіамін)
- + порушення ЦНС (кофеїн, кордіамін)
- + шок, колапс, асфіксія (етімізол, кофеїн, кордіамін)
- + СН (сульфокамфокаїн, камфора, кордіамін)
- + «судорожна» терапія (бемегрід)
- + функціональні порушення (стрихнін)