

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИИ

ГОУ ВПО «ИРКУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ РОСЗДРАВА»

КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ

НЕЙРОЛЕПТИКИ, ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ, СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ

ИРКУТСК

ИГМУ

2010

УДК 615.214 (075.8)
ББК 52.817.10.я73
Н45

Авторы:

Л.А. Усов – д.м.н., проф., почётный профессор кафедры фармакологии ГОУ ВПО ИГМУ Росздрава;

Г.З. Суфианова – д.м.н., проф.;

Л.Н. Минакина – к.м.н., доцент кафедры фармакологии ГОУ ВПО ИГМУ Росздрава.

Рецензенты:

В.И. Кулинский – зав. каф. биохимии ГОУ ВПО ИГМУ Росздрава, д.м.н., проф.

Г.Г. Раднаев – доц. каф. эндокринологии и клинической фармакологии ГОУ ВПО ИГМУ Росздрава, к.м.н.

Н45 Нейролептики, транквилизаторы, седативные средства: учебное пособие для самостоятельной работы студентов / сост.: Л.А. Усов, Г.З. Суфианова, Л.Н. Минакина; ГОУ ВПО ИГМУ Росздрава – Иркутск, 2010. – 49 с.

В учебном пособии изложена основная информация по теме «Нейролептики, транквилизаторы, седативные средства», приведены современные классификации препаратов, вопросы и рецептурные задания, эталоны ответов, справочный материал. Пособие предназначено для студентов 3 курса лечебного, медико-профилактического, педиатрического, фармацевтического и 2 курса стоматологического факультетов.

Рекомендовано ЦКМС ИГМУ в качестве учебного пособия по фармакологии для студентов ИГМУ (протокол № 2 от 20.04.10).

© Коллектив авторов, 2010

© ГОУ ВПО ИГМУ, 2010

ОГЛАВЛЕНИЕ

Основные сокращения	4
Введение. Классификация психотропных средств	5
Нейролептики (антипсихотические средства). Классификация	6
Механизм действия нейролептиков, фармакологические эффекты	7
Применение нейролептиков, побочные эффекты	10
Сравнительная характеристика антипсихотических средств	12
Острое отравление аминазином. Клиника, меры помощи	15
Транквилизаторы (анксиолитики). Классификация	17
Механизм действия транквилизаторов, фармакологические эффекты	19
Применение анксиолитиков, побочные эффекты	22
Острое отравление транквилизаторами. Клиника, меры помощи	25
Седативные средства	27
Хроническое отравление бромидами (бромизм)	29
Вопросы для контроля	30
Рецептурное задание	39
Таблица препаратов	40
Ответы на вопросы	42
Ответы на рецептурное задание	45
Словарь	46
Список литературы	49

Основные сокращения:

АД – артериальное давление

ГАМК – γ -аминомасляная кислота

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ТД – терапевтическая доза

ЦНС – центральная нервная система

в/м – внутримышечно

в/в – внутривенно

п/к – подкожно

ЭКГ – электрокардиограмма

Цель занятия: Усвоить классификации, механизм действия, фармакодинамику, применение, побочные эффекты нейролептиков, транквилизаторов, седативных средств, меры помощи при отравлениях этими препаратами. Получить навык в выборе препаратов и выписывании рецептов по фармакодинамике и фармакотерапии.

ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Под психотропными препаратами подразумевают лекарственные средства, оказывающие специфическое терапевтическое или профилактическое действие на психику. Отличительной особенностью психотропных препаратов является их специфическое влияние на психическое и эмоциональное состояние человека.

ПСИХОЛЕПТИКИ – вещества, угнетающие психику, преимущественно эмоции (нейролептики, транквилизаторы, седативные средства).

ПСИХОАНАЛЕПТИКИ – вещества, стимулирующие психическую деятельность (психостимуляторы, антидепрессанты).

ПСИХОДИСЛЕПТИКИ – вещества, вызывающие расстройства психики (галлюциногены). В клинической практике не применяются.

Психозы – это тяжелые эндогенные заболевания, при которых нарушается адекватное восприятие действительности. Психозы проявляются такими симптомами, как бред, галлюцинации, маниакальные состояния. Преимущественно при психозах применяют нейролептики.

Неврозы – обратимые расстройства, возникающие при действии психотравмирующих факторов. При неврозах сохраняется адекватное восприятие действительности, но развиваются неадекватные реакции на действительность. Неврозы характеризуются страхами (фобиями), тревогой, эмоциональной напряженностью, апатией. Преимущественно при неврозах применяют анксиолитики, седативные средства.

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (НЕЙРОЛЕПТИКИ)

КЛАССИФИКАЦИЯ

I. «ТИПИЧНЫЕ» нейролептики

(часто вызывают экстрапирамидные нарушения)

1. Производные фенотиазина:
 - а) алифатические производные (аминазин, левомепромазин)
 - б) пиперазиновые производные (трифтазин, этаперазин, фторфеназин)
 - в) пиперидиновые производные (тиоридазин, перициазин)
2. Производные бутирофенона: галоперидол, дроперидол
3. Производные тioxантена: хлорпротиксен
4. Производные разных химических групп:
 - производные индола (карбидин, резерпин, раунатин)
 - производные бензизоксазола (рисперидон)
 - производные дифенилбутилпиперидина (флушпирилен, пимозид)

II. «АТИПИЧНЫЕ» нейролептики

(редко вызывают экстрапирамидные нарушения)

1. Производные дибензодиазепина: клозапин
2. Производные бензамида: сульпирид

В нарушении психической деятельности большое значение имеет изменение основных медиаторных систем в соответствующих структурах мозга (ретикулярной формации, лимбической системе, гипоталамусе). Так, психические расстройства при шизофрении (мании, бред, галлюцинации) возникают при гиперфункции дофаминовых систем (повышенный уровень дофамина, увеличение плотности дофаминовых рецепторов). Психоэмоциональное напряжение, тревога, страх, связаны с повышением роли адренергических, серотонинергических систем.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Для большинства нейролептиков антипсихотический эффект связан с блокадой постсинаптических дофаминовых D_2 - рецепторов лимбической системы (Рис. 1). Психоседативное действие нейролептиков связано с влиянием на восходящую ретикулярную формацию и гипоталамус (блокада α -адренорецепторов). Помимо блокады рецепторов, чувствительных к дофамину и норадреналину, нейролептики в какой-то степени нарушают высвобождение этих биогенных аминов из пресинаптических окончаний и их обратный нейрональный захват. Для некоторых антипсихотических средств в развитии психотропных эффектов имеет значение их блокирующее влияние на серотониновые рецепторы и м-холинорецепторы головного мозга (Рис. 2).

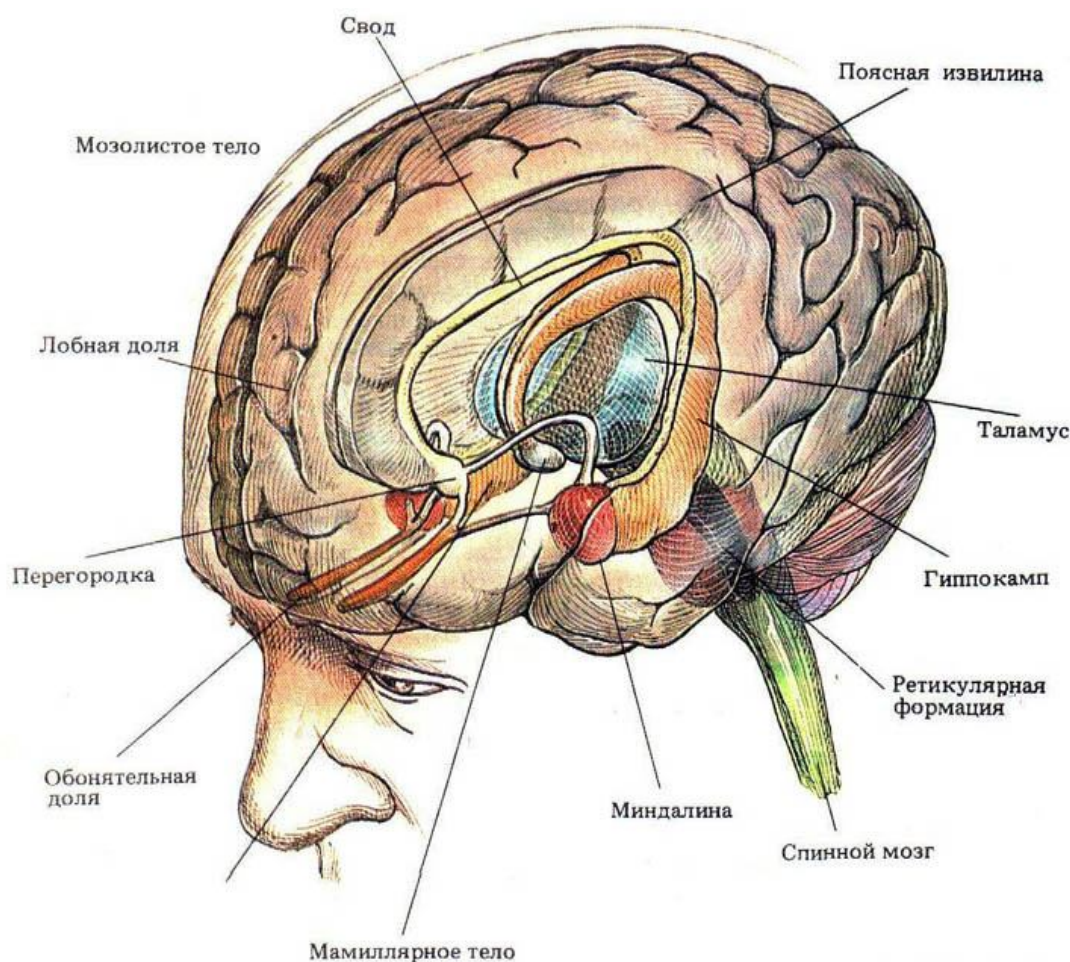


Рис. 1. Важнейшие части мозга, образующие лимбическую систему.



Рис. 2. Механизм действия нейролептиков.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ (на примере аминазина)

Нейролептики оказывают многогранное действие, вызывают многозвеньевую блокаду центральной и вегетативной нервной системы.

1. *Антипсихотический эффект.* Нейролептики подавляют основные проявления психоза – галлюцинации, бред, агрессивность, а также снижают психо-

моторное возбуждение. Это свойство присуще только нейролептикам и не характерно для транквилизаторов и седативных препаратов.

2. *Нейролептический эффект.* Нейролептики вызывают эмоциональное безразличие, т.е. подавляют и отрицательные и положительные эмоции при сохранении ясного сознания и контакта; тормозят условнорефлекторную деятельность и даже подавляют рефлекс избегания опасности.
3. *Психоседативный эффект.* Заключается в общем угнетении, снижении двигательной активности, ориентировочных реакций, возникновении сонливости. Этот эффект связан с блокадой гистаминовых рецепторов и α -адренорецепторов в ретикулярной формации ствола головного мозга.
4. *Миорелаксирующий эффект.* Нейролептики снижают тонус скелетных мышц, т. к. угнетают супраспинальную регуляцию мышечного тонуса за счет воздействия на базальные ядра.
5. *Потенцирующий эффект.* Усиливают и пролонгируют действие снотворных, наркотических, антигистаминных, противосудорожных средств и анальгетиков.
6. *Противорвотный эффект.* В результате блокады D_2 -дофаминовых рецепторов триггерной зоны рвотного центра нейролептики подавляют рвоту и икоту. Препараты предупреждают и снимают рвоту, вызванную лучевой и химиотерапией злокачественных новообразований, передозировкой препаратов наперстянки и др.
7. *Гипотермический эффект* объясняется угнетающим действием на центр терморегуляции гипоталамуса (уменьшение теплопродукции) и расширением периферических сосудов (увеличение теплоотдачи).
8. *Гипотензивный эффект* связан с угнетением центров гипоталамуса, с α -адреноблокирующим и спазмолитическим свойствами нейролептиков, а также с подавлением компенсаторных сосудосуживающих рефлексов и снижением силы сердечных сокращений.
9. *Антигистаминный эффект* связан с блокадой H_1 -гистаминовых рецепторов.

10. Нейролептики через блокаду дофаминовых рецепторов нарушают контроль гипоталамуса за продукцией и высвобождением гормонов гипофиза (увеличивается секреция пролактина и снижается кортикотропина, соматотропного гормона).

Аминазин применяется энтерально и парентерально. Длительность действия около 6 ч. Из ЖКТ всасывается неполно, метаболизируется в печени (биодоступность при приеме внутрь 30%). Аминазин и его метаболиты выводятся почками и кишечником. При парентеральном введении (в/м и в/в оказывает раздражающее действие).

ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

1. Для лечения различных форм шизофрении, старческих и острых психозов, травм мозга (с целью создания покоя).
2. В анестезиологической практике для потенцирования действия наркотических, снотворных, болеутоляющих средств. Например, дроперидол в сочетании с наркотическим анальгетиком фентанилом (нейролептанальгезия) используется в борьбе с болью и шоком при инфаркте миокарда и у больных с тяжелыми приступами стенокардии, при тяжелых обширных ожогах, при отеке легких.
3. При абстинентном синдроме у алкоголиков и наркоманов.
4. Как противорвотные (рвота, связанная с наркозом, применением цитостатиков, лучевой терапией) и противоикотные средства (аминазин, галоперидол, этаперазин).
5. Для создания искусственной гипотермии (при операциях на сердце, мозге), а также при злокачественной гипертермии.
6. Для купирования гипертонических кризов (дроперидол) и лечения гипертонической болезни (резерпин).
7. При невралгии тройничного нерва (левомепромазин).
8. Пилороспазм у новорожденных (аминазин; не дольше 7 дней).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

1. Экстрапирамидные расстройства (синдром паркинсонизма, поздние дискинезии), проявляющиеся в виде моторных нарушений, тремора, ригидности мышц.
2. При длительном назначении некоторых препаратов (аминазин) развивается депрессия.
3. Аффективные состояния.
4. Каталепсия (от греч. *katalepsis* – захват, удерживание), двигательное расстройство – застывание человека в принятой им или приданной ему позе ("восковая гибкость").
5. Нейролептики, блокирующие α -адренорецепторы (аминазин, дроперидол и др.), при парентеральном введении могут вызвать снижение артериального давления, вплоть до ортостатического коллапса.
6. При длительном лечении, особенно препаратами из группы фенотиазина, появляется кожная сыпь, может развиваться контактный дерматит, фотосенсибилизация.
7. Эндокринные нарушения (как правило, обратимые): увеличение массы тела, вплоть до ожирения, нарушение менструального цикла, снижение потенции и др.
8. Возможна пигментация кожи в желто-коричневый или красноватый цвет. Этот пигмент может появиться в печени, в почках, в мозге, сетчатке и роговице глаза.
9. Вследствие блокады м-холинорецепторов: глаукома, мидриаз, нарушение аккомодации; угнетение секреции желез, сухость во рту, охриплость голоса, нарушение глотания; холестаза, запор, задержка мочеиспускания.
10. Нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости (пр. фенотиазина).
11. Агранулоцитоз (клозапин), лейкопения (аминазин).
12. Злокачественный нейролептический синдром: мышечная ригидность, повышение температуры тела, нарушение сознания, колебания АД, тахикардия (летальность 10-20%).

13. Тератогенность.

14. При длительном применении развивается привыкание.

Нейролептические препараты не представляют однородной в химическом отношении группы, они включают вещества различной химической структуры. Каждая группа нейролептиков и отдельные препараты имеют свои особенности. Производные фенотиазина остаются наиболее популярными и широко используемыми в практике.

Установлено, что основные свойства фенотиазинов определяются 3 компонентами их молекулы: 1) ароматической частью; 2) углеводородной цепью при атоме азота; 3) заместителями при атоме углерода, занимающим второе положение. Ароматическая часть определяет липофильные свойства препаратов, их способность проникать через биологические мембраны. Варьирование длины углеводородной цепи при атоме азота сказывается на свойствах препаратов. При наличии алифатической цепи препараты обладают сильным седативным действием и слабым или умеренно выраженным антипсихотическим. Введение в эту цепочку пиперазинового кольца резко усиливает антипсихотическую активность, противорвотное действие и ослабляет седативный компонент. При наличии пиперидинового кольца в цепи препараты приобретают смешанный тип активности: слабое или умеренное антипсихотическое действие, антидепрессивное действие, особое корректирующее влияние на поведение, слабое или умеренное седативное и транквилизирующее действие.

Левомепромазин (тизерцин) близок по эффектам к аминазину, но обладает мощным анальгетическим и антигистаминным влиянием. Препарат применяют при невралгии тройничного нерва и неврите лицевого нерва.

Трифлуоперазин (трифтазин) сильнее аминазина по антипсихотическому эффекту, но у него менее выражены адренолитические свойства и отсутствует способность, присущая аминазину, вызывать скованность и оглушенность.

Фторфеназин (флуфеназин) по антипсихотической активности аналогичен трифтазину. По противорвотному действию превосходит его. Получен пролонгированный препарат с длительностью действия 7-14 дней.

Перициазин (неулептил) и тиоридазин (сонапакс) обладают мягким успокаивающим действием, снижают конфликтность, злобность, агрессивность, нормализуют поведенческие реакции ("корректоры поведения").

Хлорпротиксен (производное тioxантена) сочетает успокаивающее и антипсихотическое действие (слабее, чем у фенотиазиновых производных) с умеренным антидепрессивным эффектом. Реже вызывает экстрапирамидные расстройства, фотосенсибилизацию и пигментацию кожи.

Галоперидол (производное бутирофенона) – один из самых активных нейролептиков, обладает выраженным антипсихотическим действием и умеренным седативным, в 50 раз сильнее аминазина по противорвотному эффекту. В терапевтических дозах отсутствуют м-холинолитические и периферические α -адреноблокирующие свойства. Часто приводит к экстрапирамидным нарушениям.

Дроперидол оказывает быстрое, сильное, но кратковременное действие, обладает выраженным болеутоляющим, противошоковым, противорвотным эффектами. Применяется в анестезиологической практике с фентанилом (нейролептанальгезия). Иногда используется для купирования гипертонических кризов.

Резерпин (алкалоид раувольфии, производное индола) нарушает процесс депонирования норадреналина (и серотонина) в везикулах пресинаптических окончаний сердца, сосудов и других органов. Оказывает седативное и слабое антипсихотическое действие. Способствует развитию сна. Усиливает действие снотворных и средств для наркоза, ослабляет анальгетический эффект морфина. Снижает артериальное давление, применяется для лечения гипертонической болезни.

«Атипичные» нейролептики.

Клозапин (азалептин) имеет высокий аффинитет к дофаминовым D₄-рецепторам (в лимбической системе) и серотониновым 5-HT_{2A}-рецепторам. Имеет хорошую антипсихотическую активность, не вызывает экстрапирамидных расстройств и эффективен при резистентности к лечению другими анти-

психотиками. Седативный эффект только в начале лечения. Может изменять картину крови (агранулоцитоз, нейтропения), возможна гипотензия.

Сульпирид избирательно блокирует дофаминовые D₂-рецепторы, оказывает "регулирующее" действие: сочетает умеренную антипсихотическую активность с антидепрессивными свойствами и слабым успокаивающим эффектом, однако при наличии у больных вялости и заторможенности, напротив, вызывает мягкую стимуляцию. Возможна небольшая гипотензия. Редко вызывает экстрапирамидные расстройства.

Рисперидон (рисполепт) блокирует дофаминовые D₂-рецепторы и серотониновые 5-HT_{2A}-рецепторы. Обладает выраженной антипсихотической активностью без седативного эффекта, оказывает слабое холинолитическое и α -адреноблокирующее действие. Появление экстрапирамидных расстройств зависит от дозы.

Для педиатрического факультета. При назначении нейролептиков детям нужно учитывать возрастные особенности их действия – возможность парадоксальных реакций из-за неодновременного созревания различных нейромедиаторных структур в ЦНС, большую выраженность у них антипсихотического действия, поэтому детям лучше назначать менее сильные препараты. При психопатоподобном состоянии у подростков желательно использовать пиперидиновые производные фенотиазина – неулептил, сонапакс. При длительном использовании нейролептиков велика опасность нарушения психического развития детей. Аминазин (0,5 мг/кг внутримышечно) является препаратом, наиболее эффективно устраняющим пилороспазм у детей первых месяцев жизни, т.к. в раннем возрасте сокращения пилорического сфинктера возникают при возбуждении не столько м-холинорецепторов, как у взрослых, сколько при стимуляции адренорецепторов. Нейролептики нельзя назначать женщинам в ранние сроки беременности (тератогенное действие).

Для стоматологического факультета. Нейролептики (левомепромазин, трифтазин) используют преимущественно в стационаре при челюстно-лицевых операциях для потенцирования действия наркотических, анальгетиков, местных

анестетиков. Дроперидол применяют в хирургической стоматологии для нейролептанальгезии. При посленаркозной рвоте, а также для подавления рвотного рефлекса при снятии слепков для протезирования зубов используют этаперазин. В амбулаторной стоматологической практике для премедикации применяют менее токсичные и менее активные препараты – неуплептил, сонапакс.

ОТРАВЛЕНИЕ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ

(на примере производных фенотиазина)

Производные фенотиазина вызывают дремотное состояние и способствуют наступлению сна. Быстро всасываются при пероральном и парентеральном введении, в виде препаратов и их метаболитов депонируются в паренхиматозных тканях. Детоксицируются в печени, выделяются, преимущественно в виде метаболитов, через кишечник и с мочой. Токсичная доза для взрослых с 0,05 г. Смертельная доза 15-150 мг/кг или 5-10 г, для детей – около 0,25 г.

Патогенез. Психотропное, нейротоксическое действие обусловлено угнетением ретикулярной формации мозга, ганглиолитическим, адренолитическим, холинолитическим, антисеротониновым и, в меньшей степени, антигистаминовым эффектами. Подавляют энергетический обмен в тканях, угнетая некоторые окислительные ферменты, в том числе АТФ-азу, карбоангидразу, дегидрогеназы и др. В больших дозах обладают гипотензивным и гипотермическим эффектами, вызывают угнетение дыхательного центра, миорелаксацию, судороги. Токсичность существенно повышается при одновременном воздействии алкоголя, опиатов, снотворных препаратов, возможны парадоксальные эффекты, а также у лиц с предшествующими заболеваниями ЦНС, печени, почек и сердечно-сосудистой системы.

Клиника. При отравлении таблетками клиническая картина развивается медленно, достигая полной выраженности через 6 или даже 30 ч. При больших дозах возможно более быстрое течение интоксикации. Возможно появление чувства тяжести в подложечной области, тошноты и рвоты. В дальнейшем рвотный центр подавляется.

В первой стадии – резкая слабость, головокружение, сухость во рту, тошнота, возможно появление судорог, тенденция к миозу, снижение или отсутствие реакции зрачков на свет, нарушение конвергенции, снижение сухожильных и периостальных рефлексов. Развиваются акинетико-ригидный и гиперкинетически-гипотонический синдромы. Сочетания или смена различных видов гиперкинезов (оральные гиперкинезы и тремор кистей рук или хореоформный гиперкинез, который сменяется ознобоподобным гиперкинезом, высокоамплитудным тремором рук).

Во второй стадии – миоз, вялость или отсутствие реакции зрачков на свет при относительной сохранности корнеальных рефлексов, мышечная гипотония, сохранность реакции на болевые раздражители, тризм жевательной мускулатуры, повышение мышечного тонуса по спастическому типу, гипотермия. Тахикардия, гипотония без цианоза. На ЭКГ инверсия зубца Т, смещение интервала ST, появление дополнительных волн, экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада.

Третья стадия (глубокой комы) развивается сравнительно редко. Дыхание становится поверхностным, стонущим и хрипящим, затем типа Чейн-Стокса. Кожа бледная, покрыта липким холодным потом, цианоз. Рефлексы усилены, затем ослабевают. Реакции зрачков на свет отсутствуют. Судороги клонические и тонические, опистотонус. Артериальная гипотония, тахикардия. Возможны отек мозга, отек легких, пневмония. Смерть от паралича дыхательного центра или сердечно-сосудистой недостаточности на 2-3 сутки.

В четвертой стадии – явления паркинсонизма, возможны длительные головные боли, депрессия с галлюцинациями, ретроградная амнезия. Описаны аллергический отек подкожной клетчатки в области суставов, а также кистей и стоп. Нефропатия, паралич мускулатуры мочевого пузыря. Холестатический гепатоз.

Лечение. Промывание желудка, солевое слабительное, форсированный диурез без ощелачивания плазмы, кишечный лаваж, перитонеальный диализ, детоксикационная гемосорбция. При гипотонии: кофеин, эфедрин п/к, тиамин

в/м. Лечение острой сердечно-сосудистой недостаточности по общепринятой схеме. При паркинсонизме: депакин, мелипрамин, циклодол внутрь.

АНКСИОЛИТИКИ

(транквилизаторы, атарактики, антифобические средства)

Анксиолитики – от лат. *anxius* – тревожный, полный боязни, охваченный страхом, греч. *lysis* – растворение.

Транквилизаторы – от лат. *tranquillum* – спокойствие.

Атарактики – от греч. *ataraxia* – невозмутимость, спокойствие духа.

Препараты этой группы устраняют страх, тревогу, эмоциональное напряжение. Как правило, обладают центральным миорелаксирующим и противосудорожным эффектами. В отличие от нейролептиков не имеют антипсихотической активности, практически не влияют на вегетативную нервную систему (кроме амизила), не вызывают экстрапирамидных расстройств. Применяются они при невротических и неврозоподобных состояниях, для снятия эмоционального напряжения, тревоги, для устранения невротических реакций при гипертонической болезни, ИБС, язвенной болезни желудка, кожных заболеваниях. Препараты часто используют в анестезиологии для медикаментозной подготовки больных.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

I. СИЛЬНЫЕ (БОЛЬШИЕ) ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

1. Производные бензодиазефина:

Хлордiazепоксид (элениум, хлзепид)

Диазепам (реланиум, седуксен, сибазон)

Феназепам

Оксазепам (нозепам, тазепам)

Лоразепам (лорафен)

Мидазолам (дормикум)

2. Производные пропандиола:

Мепробамат (мепротан)

II. СЛАБЫЕ («ДНЕВНЫЕ») ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

1. Производные бензодиазефина:

Медазепам (мезапам, рудотель)

Тофизопам (грандаксин)

Алпразолам (ксанакс)

2. Других групп:

Мебикар

Триметозин (триоксазин)

Буспирон

Бензоклидин (оксипидин)

Бенактизин (амизил)

Классификация производных бензодиазефина

по длительности действия

1. Длительного действия (период полуэлиминации 24-48ч)

Феназепам, диазепам, хлордиазепоксид

2. Средней продолжительности действия (период полуэлиминации 6-24ч)

Оксазепам, лоразепам, алпразолам

3. Короткого действия (период полуэлиминации <6ч)

Мидазолам

Классификация анксиолитиков по механизму действия

Агонисты бензодиазепиновых рецепторов: производные бензодиазефина (диазепам, феназепам и др.)

Агонисты серотониновых рецепторов: буспирон

Вещества разного типа действия: амизил, мепротан и др.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНКСИОЛИТИКОВ

Анксиолитический (транквилизирующий) эффект связан с угнетением структур мозга (лимбической системы, гипоталамуса, ретикулярной формации ствола мозга, таламических ядер), ответственных за регуляцию эмоциональных реакций. В настоящее время хорошо изучен механизм действия производных бензодиазепина.

В мозге были обнаружены "бензодиазепиновые" рецепторы, тесно связанные с рецепторами γ -аминомасляной кислоты (ГАМК). ГАМК – универсальный тормозной нейромедиатор, реализующий свои функции через открытие в мембране нейрона каналов для иона хлора. Возбуждение бензодиазепиновых рецепторов активирует ГАМК_A- рецепторы. При этом повышается частота открывания каналов для ионов хлора, возникает гиперполяризация мембраны и угнетение нейрональной активности. Бензодиазепины усиливают ГАМК-ергическое торможение на всех уровнях ЦНС (Рис. 3).

Выделено несколько подтипов бензодиазепиновых рецепторов, расположенных на мембранах нейронов структур мозга, регулирующих эмоциональное состояние человека (лимбическая система, гипоталамус, ядра таламуса) и в спинном мозге. Поэтому бензодиазепины обладают разносторонней активностью: анксиолитической ("противотревожной" – устранение страха, тревоги, напряжения), седативной, снотворной, миорелаксирующей и противосудорожной.

Являясь липофильными соединениями, бензодиазепины легко проникают через ГЭБ и другие биологические барьеры. Хорошо всасываются из ЖКТ. Большинство транквилизаторов, разрушаясь (окисляясь) в печени, образуют активные метаболиты. Таким метаболитом, общим для многих бензодиазепинов, является N-дезметил-дiazepam, циркулирующий в организме более 65 ч. Его образование обуславливает, особенно при многократном применении, кумуляцию препарата, пролонгирование эффекта и явления последействия. Некоторые транквилизаторы дают неактивные метаболиты (конъюгаты), такие препараты

(мидазолам) действуют коротко и без явлений последействия. Бензодиазепины и их метаболиты могут связываться с белками плазмы (70-90%), депонироваться в жировой ткани. Неизмененные препараты, их метаболиты и конъюгаты выводятся в основном почками, частично – кишечником.

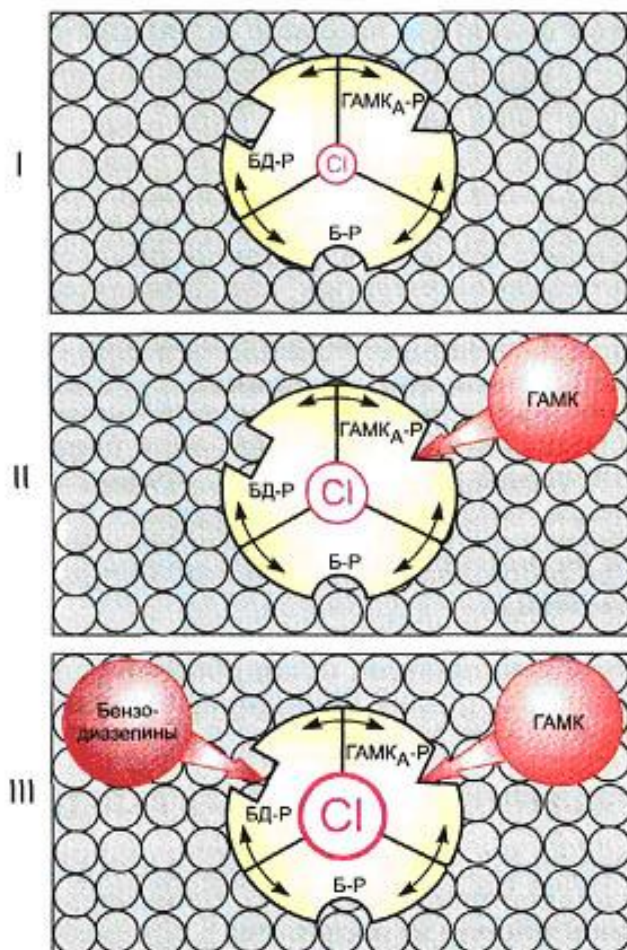


Рис. 3. Механизм действия бензодиазепинов. Дана условная схема ГАМК_A-бензодиазепин-барбитуратного рецепторного комплекса с ионофором хлора.

I – состояние покоя; II – повышение проводимости хлорных каналов под влиянием ГАМК. Бензодиазепины (III) аллостерически усиливают действие ГАМК. БД-Р – бензодиазепиновый рецептор, Б-Р – барбитуратный рецептор.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АНКСИОЛИТИКОВ

1. *Анксиолитический эффект* связан в основном с влиянием препаратов на бензодиазепиновые рецепторы миндалевидного комплекса лимбической системы.

Этот эффект присущ всем препаратам, но особенно феназепаму, диазепаму, хлордиазепоксиду, лоразепаму, мепробамату, амизилу.

2. *Седативный эффект* связан с действием препаратов на другой тип бензодиазепиновых рецепторов, локализованных в ретикулярной формации ствола мозга, неспецифических ядрах таламуса. Эффект выражается в устранении чрезмерного возбуждения и двигательной активности. Наиболее выражен этот эффект у феназепам, диазепам, лоразепам, но мало проявляется у мезапама, мидазолама. Седация усиливается с увеличением дозы препаратов и при длительном лечении.

3. Тип рецепторов, локализованных в гиппокампе, обеспечивает *противосудорожный эффект* бензодиазепинов. Диазепам, клоназепам являются ведущими средствами противосудорожной терапии.

4. Через свои рецепторы вставочных нейронов спинного мозга бензодиазепины снижают тонус скелетной мускулатуры, их относят к центральным *миорелаксантам* (в отличие от курареподобных средств (тубокурарин и др.) периферического действия, блокирующих нервно-мышечные синапсы). Умеренное миорелаксирующее действие бензодиазепинов является положительным свойством, так как снижает настороженность, тревогу, помогает снять нервное беспокойство, как правило, сопровождающееся мышечным напряжением. Миорелаксация хорошо выражена у диазепам, слабо проявляется у дневных транквилизаторов. Вместе с тем глубокая миорелаксация не всегда желательна, поскольку может помешать инициативности, вниманию, принятию активных решений.

5. *Снотворный эффект* обуславливает быстрое наступление сна, увеличивает его продолжительность и удлиняет действие средств, угнетающих центральную нервную систему. Наиболее выраженным снотворным эффектом обладают нитразепам, диазепам, феназепам.

6. Транквилизаторы способствуют *потенцированию* и *продолгованию* действия наркотических анальгетиков, наркозных, местных анестетиков; поэтому они широко используются в анестезиологической практике.

7. *Амнестический эффект* – вызывают в больших дозах.

8. *Вегетотропный эффект.* Препараты снижают активность симпатико-адреналовой системы, ослабляя вегетативные компоненты эмоциональных реакций, что используют при лечении психосоматических заболеваний – гипертонической болезни, аритмии и др.

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

1. Неврозы, неврозоподобные состояния.
2. Психосоматические нарушения (при гипертонической болезни, стенокардии, аритмиях, язвенной болезни, кожных заболеваниях).
3. Премедикация и атаральгезия (в сочетании с наркотическими анальгетиками и другими нейротропными средствами) в анестезиологии.
4. Предупреждение и снятие судорожного статуса.
5. Спастические состояния скелетной мускулатуры (при поражениях головного и спинного мозга), гиперкинезы.
6. Абстиненция при алкоголизме и наркомании.
7. Бессонница (чаще при нарушении засыпания – пресомнические расстройства).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

1. Нарушение внимания и памяти, особенно краткосрочной; сонливость, мышечная слабость, нарушение походки, замедленные двигательные реакции.
2. Возникновение толерантности и лекарственной зависимости (психической и физической) при длительном применении.
3. Нарушение менструального цикла, импотенция.

Транквилизаторы нельзя назначать водителям транспорта, диспетчерам и другим лицам, которые по роду своей деятельности должны обладать быстрой реакцией. После многократного применения часто возникает "синдром отмены" (нарушение сна, раздражительность, иногда судороги). Транквилизаторы не совместимы с алкоголем, который потенцирует их действие. Иногда возникает парадоксальная реакция (возбуждение, агрессия).

Диазепам (сибазон, седуксен), **хлордиазепоксид** (хлозепид) широко используются для снятия страха, волнения, напряжения, усиления действия болеутоляющих средств, повышения выносливости к боли. Сибазон, при хорошо выраженном седативном, снотворном, миорелаксирующем и противосудорожном действии, практически не влияет на сердечно-сосудистую систему, дыхание и широко используется для "сбалансированной анестезии" (атаральгезии) в сочетании с мощными анальгетиками, нейролептиками и закисью азота. Вызывает ретроградную амнезию.

Мидазолам (дормикум) действует коротко, обладает анксиолитическим, успокаивающим, миорелаксирующим и противосудорожным свойствами. Назначают при бессоннице, особенно при нарушениях засыпания. Широко применяется для премедикации, особенно в стоматологии. Хорошо переносится, но может вызвать амнезию, сонливость.

Мепротан (мепробамат) – производное пропандиола – один из первых транквилизаторов, но ввиду малой активности, развития привыкания и лекарственной зависимости в настоящее время почти не применяется.

Бенактизин (амизил) – производное дифенилметана – центральный м-холиноблокатор, обладает выраженной анксиолитической, седативной, противосудорожной активностью, подавляет кашлевой рефлекс. Достаточно также выражено местноанестезирующее и периферическое холинолитическое действие (уменьшает секрецию, расслабляет гладкую мускулатуру, снимает вагусный эффект на сердце, расширяет зрачок). Усиливает действие наркотических анальгетиков, наркозных, снотворных и местноанестезирующих средств; применяется для лечения неврозов, экстрапирамидных расстройств, как спазмолитическое средство (при язвенной болезни желудка, спастических коликах и т.д.), для расширения зрачка (при исследовании глазного дна). Побочные эффекты амизила в основном связаны с его периферической м-холинолитической активностью (тахикардия, сухость полости рта, расширение зрачка, светобоязнь, атония кишечника).

Мезапам, мебикар, триоксазин обладают транквилизирующим действием без миорелаксации и снижения работоспособности, с минимальным седативно-гипнотическим эффектом могут использоваться для снятия страха, волнения, напряжения («дневные транквилизаторы»).

Буспирон – агонист серотониновых рецепторов. По химическому строению является азаспиродекандионом. Обладает высоким аффинитетом к серотониновым рецепторам головного мозга подтипа 5-HT_{1A}. По имеющимся данным, последние относятся к соматодендритным ауторецепторам. Их стимуляция сопровождается аутоингибирующим эффектом, что приводит к снижению активности нейронов ядра шва, уменьшению синтеза и высвобождения серотонина. Кроме того, буспирон связывается с дофаминовыми рецепторами. С бензодиазепиновыми рецепторами не взаимодействует и ГАМК-миметическим эффектом не обладает. Обладает достаточно выраженной анксиолитической активностью (близкой к таковой диазепама). Эффект при его применении развивается медленно (1-2 недели). У препарата отсутствует седативное, противосудорожное и миорелаксирующее действие. По имеющимся данным, у буспирона мало выражена способность вызывать привыкание и лекарственную зависимость. Всасывается из желудочно-кишечного тракта хорошо. Интенсивно метаболизируется в печени (более 90%). Выделяются метаболиты почками. Побочные эффекты: нервозность, головокружение, головная боль, парестезии, тошнота, диарея.

Для педиатрического факультета. В практике педиатра применение транквилизаторов ограничено, но не исключено. Наиболее часто в педиатрии используют производные бензодиазепаина: при невротических состояниях, нарушении сна, для премедикации, для лечения заикания, энуреза, экземы, нейродермита, спастичности мышц. Сибазон (0,3-0,5 мг/кг в\в) – наиболее ценное противосудорожное средство у детей, т.к. не угнетает дыхание и оказывает противогипоксическое действие. Все транквилизаторы вызывают тератогенное действие, поэтому противопоказаны при беременности.

Для стоматологического факультета. Транквилизаторы (диазепам, хлордиазепоксид) используют для премедикации и в стационаре, и в поликлинике. В амбулаторных условиях больной применяет препарат за 30-60 мин до стоматологического вмешательства. При медикаментозной подготовке к операции в условиях стационара их назначают 3 раза в день накануне операции и при необходимости за час до вмешательства. Диазепам применяют для потенцирования действия анальгетиков, наркотических и местных анестетиков. Хлордиазепоксид, мепробамат, а у детей оксазепам используют для снятия состояния страха, волнения, эмоционального и мышечного напряжения перед лечением зубов, препарированием их под коронки и т. д. Нитразепам применяется в хирургической стоматологии для улучшения засыпания в до- и послеоперационный период. Амизил применяют в хирургической стоматологии при подготовке к наркозу и операции, т. к. уменьшает спазмы гладких мышц, секрецию слюнных желез.

ОТРАВЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫМИ БЕНЗОДИАЗЕПИНА

Производные бензодиазепина являются наиболее частой причиной отравлений, в связи с широкой доступностью их населению. Всасываются в желудке, в тонком кишечнике, связываются с белками плазмы в течение 0,5-3 ч. Детоксицируются в печени с образованием активных метаболитов, выводятся с мочой и калом. Период полувыведения варьирует от 3 до 70 ч. Элиминация может быть продолжительной, особенно у пожилых людей, что обуславливает медленное уменьшение признаков интоксикации. Смертельная доза 1-2 г.

Патогенез. Избирательное токсическое действие: психотропное, нейротоксическое, обусловлено торможением ЦНС, ослаблением процессов возбуждения подкорковых образований, торможением вставочных нейронов спинного мозга и таламуса (центральная миорелаксация). Связываются в тканях мозга со специфическими бензодиазепиновыми рецепторами, что сопровождается активацией ГАМК-рецепторов и приводит к ингибированию функциональной активности клеток ЦНС. Особое значение имеет угнетение ретикулярной формации.

Клиника. Клиническая картина подобна отравлению барбитуратами.

В первой стадии типичны выраженная мышечная гипотония, нередко со снижением сухожильных и периостальных рефлексов, выраженная сонливость и эмоциональная лабильность, возможны ажитированность и агрессивность.

Во второй стадии характерны миоз, вялость или отсутствие реакции зрачков на свет при относительной сохранности корнеальных рефлексов, мышечная гипотония, сохранность реакции на болевые раздражители. Снижены или отсутствуют сухожильные и периостальные рефлексы, в первую очередь, ахилловы или коленные.

В третьей стадии (глубокой комы) – резкое снижение или отсутствие зрачковых, корнеальных и сухожильных рефлексов, отсутствие реакции на болевое раздражение. Зрачки узкие. Дыхание редкое, поверхностное, пульс слабый, цианоз. Респираторный и метаболический ацидоз. Гипотония. Диурез снижен. При продолжительности комы свыше 12 ч возможно развитие гипостатической пневмонии, коллапса, экзотоксического шока, трофических изменений, гемодинамических нарушений функции печени и почек. На ЭКГ неспецифические метаболические изменения фазы реполяризации по гипоксическому типу (снижение сегмента ST, отрицательный зубец T) вплоть до появления ЭКГ-признаков мелкоочаговых изменений. Возможны различные нарушения ритма и проводимости сердца (пароксизмальные желудочковая и предсердная тахикардии). В наиболее тяжелых случаях, как правило, заканчивающихся летальным исходом, за 2-4 ч до смерти появляется внутрижелудочковая блокада. Исчезновение корнеальных рефлексов, выраженные нарушения дыхания и кровообращения свидетельствуют о возможности летального исхода. Крайне тяжелая кома может симулировать смерть. Развитие глубокой комы сравнительно редко и требует поиска ассоциации с другими токсическими веществами.

В четвертой стадии неврологическая клиника подобна картине стадии засыпания, но с противоположной динамикой. В первые часы после пробуждения наблюдается резкое ограничение движений глазных яблок и нистагм, эмоциональная лабильность, психомоторное возбуждение, нарушение сна.

Лечение. Промывание желудка, форсированный диурез без ощелачивания крови, перитонеальный диализ, детоксикационная гемосорбция. Значение ренальных и экстраренальных методов детоксикации для ускорения выведения бензодиазепинов сомнительно. Симптоматическая терапия направлена, в первую очередь, на борьбу с дисгидроэлектrolитными нарушениями, дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью. В мировой практике с 1987 года используется специфическая терапия отравлений бензодиазепинами **флумазенилом**. Это чистый специфический антагонист на уровне бензодиазепиновых рецепторов мозга. Одинаково эффективен и в отношении близких молекул типа зопиклона и золпидема. Клинический эффект наступает через 30 с - 3 мин. Введение 0,2 мг в/в позволяет обнаружить положительный эффект. Продолжительность действия 20-30 мин, поэтому введение препарата продолжают в дозе 0,5-1 мг/час до полного купирования угнетения ЦНС.

СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

(от *sedatio* – успокоение) с давних пор применяются для лечения нервных болезней. По сравнению с современными транквилизаторами, особенно бензодиазепинами, седативные средства оказывают умеренный успокаивающий эффект. Они не вызывают миорелаксации, атаксии, явлений психической и физической зависимости и могут широко применяться в амбулаторной практике, особенно при относительно легких невротических состояниях. Хорошая переносимость, отсутствие серьезных побочных эффектов делают возможным широко пользоваться ими в повседневной практике, особенно при лечении больных пожилого и старческого возраста. Препараты этой группы могут оказывать регулирующее влияние на функции ЦНС, усиливая процессы торможения в коре головного мозга.

КЛАССИФИКАЦИЯ СЕДАТИВНЫХ СРЕДСТВ

I. ПРЕПАРАТЫ БРОМА

Натрия бромид

Калия бромид
Бромкамфора
Бромизовал (бромурал)

II. РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Валерианы корневища, корень (настойка, экстракт, настой, отвар)
Пустырника трава (настой, настойка, экстракт)
Пассифлоры трава (экстракт)

III. КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Валокордин (бромизовалериановой кислоты этиловый эфир, фенобарбитал, мятное и хмелевое масло, этанол)

Корвалол в отличие от валокордина не содержит хмелевое масло.

Валокормид (настойки валерианы, ландыша, красавки, бромид натрия и ментол).

Валоседан (экстракт валерианы, настойка хмеля, боярышника, ревеня, барбитал натрия и этанол).

Валидол.

Микстуры Кватера, Бехтерева, Павлова и др.

Седативные средства обладают успокаивающим эффектом, потенцируют действие других средств, угнетающих ЦНС (снотворных, анальгетиков и др.). Седативные средства ускоряют засыпание, углубляя и увеличивая продолжительность сна, снижают число ночных пробуждений.

Бромиды усиливают тормозные процессы в коре головного мозга, восстанавливая равновесие между процессами возбуждения и торможения. И.П. Павлов подчеркивал, что «бром имеет специальное отношение к тормозному процессу, восстанавливая и усиливая его...». Эффект бромидов зависит от типа нервной системы и ее функционального состояния. Препараты в больших дозах обладают противосудорожным эффектом, но действуют гораздо слабее современных противоэпилептических средств. Хорошо и быстро всасываются, выделяются медленно почками, частично слюной, потовыми железами и слизистой

желудка (в виде бромистоводородной кислоты). Бромиды принимают при истерии, неврозах, бессоннице, эпилепсии (как дополнительное средство).

При длительном применении накапливаются (кумуляруются), в результате чего развивается хроническое отравление – **бромизм**. Симптомы бромизма: угревидная кожная сыпь (*acne bromica*), воспаление слизистых оболочек (насморк, кашель, гастроэнтероколит, конъюнктивит), общая слабость, вялость, сонливость, ослабление памяти, нарушение речи, апатия, атаксия. В этих случаях препараты отменяют и назначают натрия хлорид в больших дозах (10-20 г в сутки) с большим количеством воды (3-5 л в сутки), мочегонные средства. Для профилактики осложнений необходимы частые полоскания полости рта, обработка кожи и регулярное опорожнение кишечника.

Препараты растительного происхождения снижают возбудимость центральной нервной системы, усиливают действие снотворных средств, обладают спазмолитическим эффектом. Корневище с корнями валерианы содержат эфирное масло, состоящее из сложного эфира борнеола и изовалериановой кислоты, свободную валериановую кислоту (оказывает спазмолитическое действие), борнеол, органические кислоты, алкалоиды, дубильные вещества, сахара. Трава пустырника содержит эфирное масло, сапонины, дубильные вещества, алкалоиды. Препараты валерианы и пустырника применяются при повышенной возбудимости, бессоннице, на ранних стадиях гипертонической болезни, при неврозах, спастических состояниях желудочно-кишечного тракта.

Для педиатрического факультета. В виду малой токсичности седативные средства широко используются у детей (при повышенной раздражительности, бессоннице, психосоматических заболеваниях). Исключением являются бромиды, при длительном приеме которых возможна кумуляция, приводящая к «бромизму». Их нежелательно назначать в раннем детском возрасте.

Для стоматологического факультета. Бромиды в стоматологической практике используют в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта, пародонтоза, глоссалгии и невралгии тройничного нерва, в после-

операционном периоде. Препараты валерианы и пустырника применяют в амбулаторных условиях при истерических реакциях у пациентов.

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ

1. а) Отметить нейролептики – производные фенотиазина:

1. Амизил
2. Аминазин
3. Мепротан
4. Галоперидол
5. Трифтазин
6. Хлордиазепоксид

б) Отличие транквилизаторов от нейролептиков.

2. а) Указать алкалоид раувольфии:

1. Сульпирид
2. Диазепам
3. Мепротан
4. Резерпин
5. Трифтазин
6. Аминазин

б) Клиника хронического отравления бромидами.

3. а) Указать антифобические средства:

1. Аминазин
2. Мебикар
3. Галоперидол
4. Трифтазин
5. Хлордиазепоксид
6. Диазепам

б) Показания для применения бромидов.

4. а) Отметить вещества, оказывающие антипсихотическое действие

1. Аминазин
2. Мепротан
3. Трифтазин
4. Галоперидол
5. Буспирон
6. Триоксазин

б) Перечислить показания к применению аминазина.

5. а) Указать фармакологические эффекты резерпина:

1. Седативный
2. Снижение АД
3. Повышение АД
4. Антипсихотический
5. Снижение тонуса симпатической нервной системы
6. Повышение активности симпатической нервной системы
7. Усиление действия морфина
8. Ослабление действия морфина

б) Побочные эффекты нейролептиков.

6. а) Нейролептик, истощающий запасы катехоламинов:

1. Аминазин
2. Галоперидол
3. Хлорпротиксен
4. Этаперазин
5. Резерпин
6. Дроперидол

б) Указать побочные эффекты транквилизаторов.

7. а) При какой рвоте применяют аминазин:

1. Вестибулярная
2. Рефлекторная
3. Токсическая

б) Побочные эффекты буспирона.

8. а) Указать транквилизаторы, не вызывающие миорелаксацию:

1. Амизил
2. Мепротан
3. Диазепам
4. Триоксазин
5. Хлордиазепоксид
6. Мезапам

б) Указать показания к применению резерпина.

9. а) Указать традиционные седативные средства:

1. Диазепам
2. Натрия бромид
3. Оксазепам
4. Пустырник
5. Валериана
6. Аминазин

б) Перечислить фармакологические эффекты транквилизаторов.

10. а) Указать механизм действия буспирона:

1. Стимуляция бензодиазепиновых рецепторов
2. Блокада постсинаптических серотониновых рецепторов
3. Стимуляция пресинаптических серотониновых ауторецепторов
4. Стимуляция ГАМК_A- рецепторов
5. Блокада холинорецепторов

б) Указать показания к применению транквилизаторов.

11. а) Указать «атипичные» антипсихотические средства:

1. Галоперидол
2. Аминазин
3. Клозапин
4. Сульпирид
5. Диазепам

б) Механизм действия бромидов.

12. а) Указать «типичные» нейролептики:

1. Галоперидол
2. Аминазин
3. Клозапин
4. Элениум
5. Трифтазин

б) Указать механизм противорвотного действия аминазина и характер устраняемой рвоты.

13. а) Указать препараты, используемые для потенцирования наркоза:

1. Аминазин
2. Клозапин
3. Буспирон
4. Седуксен
5. Натрия бромид

б). Лечение бромизма.

14. а) Указать производные бутирофенона:

1. Галоперидол
2. Трифтазин
3. Дроперидол

4.Сульпирид

5.Хлорпротиксен

б) Определение нейролептанальгезии.

15. а) Указать анксиолитики – производные бензодиазепаина:

1.Элениум

2.Диазепам

3.Нозепам

4.Амизил

5.Буспирон

б) Показания к применению нейролептиков.

16. а) Указать бензодиазепиновые анксиолитики длительного действия:

1.Диазепам

2.Лоразепам

3.Мидазолам

4.Феназепам

5.Хлордиазепоксид

б) Механизм развития паркинсонизма и поздней дискинезии под действием антипсихотических средств.

17. а) Указать анксиолитик – агонист серотониновых рецепторов:

1.Алпразолам

2.Нозепам

3.Буспирон

4.Амизил

5.Триоксазин

б) Фармакологические эффекты бензодиазепиновых анксиолитиков.

18. а) Указать анксиолитик – производное дифенилметана:

- 1.Триоксазин
- 2.Оксилидин
- 3.Сульпирид
- 4.Диазепам
- 5.Амизил

б) Механизм действия бензодиазепинов.

19. а) Указать специфический антагонист бензодиазепинов:

- 1.Налоксон
- 2.Бемегрид
- 3.Атропин
- 4.Флумазенил

б) Отличие «типичных» от «атипичных» нейролептиков.

20. а) Указать «дневные» анксиолитики:

- 1.Мидазолам
- 2.Мезапам
- 3.Мебикар
- 4.Элениум
- 5.Триоксазин

б) Механизм действия амизила.

21. а) Какие эффекты характерны для нейролептиков:

- 1.Антипсихотический
- 2.Анксиолитический
- 3.Потенцирующий
- 4.Противорвотный
- 5.Психостимулирующий

б) Механизм антипсихотического действия нейролептиков.

22. Эффекты антипсихотических средств – производных фенотиазина и бутирофенона:

1. Ослабление или устранение продуктивной симптоматики психозов
2. Седативный
3. Увеличение двигательной активности
4. Уменьшение двигательной активности
5. Противорвотный
6. Гипотермическое действие

23. Основной эффект антипсихотических средств обусловлен:

1. Стимуляцией адренергических процессов в ЦНС
2. Угнетением адренергических процессов в ЦНС
3. Стимуляцией дофаминергических процессов в ЦНС
4. Угнетением дофаминергических процессов в ЦНС

24. Эффекты аминазина:

1. Антидепрессивный
2. Антипсихотический
3. Психостимулирующий
4. Гипотермический
5. Гипотензивный
6. Противорвотный

25. Антипсихотические средства применяют:

1. Для лечения психозов
2. Для лечения паркинсонизма
3. Для купирования психомоторного возбуждения
4. При рвоте центрального происхождения
5. Для нейролептанальгезии
6. Для лечения невротических состояний

26. Антипсихотические средства, редко вызывающие экстрапирамидные расстройства:

1. Фторфеназин
2. Сульпирид
3. Хлорпротиксен
4. Аминазин
5. Клозапин
6. Галоперидол

27. Для нейролептанальгезии применяют:

1. Хлорпротиксен
2. Фторфеназин
3. Сульпирид
4. Дроперидол
5. Аминазин
6. Диазепам

28. Эффекты анксиолитиков – производных бензодиазепа:

1. Устранение чувства эмоционального напряжения, беспокойства, тревоги, страха
2. Седативный
3. Снотворный
4. Снижение тонуса скелетных мышц
5. Потенцирующий
6. Психостимулирующий

29. Основные эффекты производных бензодиазепа обусловлены:

1. Взаимодействием с адренорецепторами головного мозга
2. Взаимодействием с холинорецепторами

3. Взаимодействием с бензодиазепиновыми рецепторами и усилением ГАМК-ергических процессов в ЦНС

30. Диазепам:

1. Угнетает ГАМК-ергические процессы в ЦНС
2. Усиливает ГАМК-ергические процессы в ЦНС
3. Обладает анксиолитическим эффектом
4. Миорелаксант центрального действия
5. Блокирует передачу импульсов в нервно-мышечных синапсах
6. Не вызывает лекарственную зависимость

РЕЦЕПТУРНЫЕ ЗАДАНИЯ

1. Слабый нейролептик с антидепрессивным эффектом.
2. Фторсодержащий мощный антипсихотик.
3. Нейролептик с α -адренолитическим действием.
4. Нейролептик, входящий в состав литической смеси.
5. Производное бутирофенона для нейролептанальгезии.
6. Нейролептик, истощающий запасы катехоламинов.
7. Нейролептик – производное индола.
8. Препарат, содержащий сумму алкалоидов раувольфии.
9. Средство при остром психозе.
10. Пиперазиновое производное фенотиазина при токсической рвоте.
11. «Атипичное» антипсихотическое средство.
12. Антифобическое средство – производное бензодиазепина.
13. Анксиолитик при неврозе.
14. Транквилизатор в вену для премедикации.
15. Препарат при фобиях.
16. Анксиолитик – агонист серотониновых рецепторов.
17. Транквилизатор лёгкого действия («дневной»).
18. Седативное средство в растворе внутрь.
19. Микстура Павлова.
20. Настойка с седативным действием.

ТАБЛИЦА ПРЕПАРАТОВ

Название препарата	Способ применения и дозы	Формы выпуска
Нейролептики		
Аминазин Aminazinum (хлорпромазин)	внутрь 0,025 2-3 раза в день; в/м 0,1-0,15 в 2-5 мл 0,25% р-ра новокаина; в/в медлен- но 0,025-0,05 в 20 мл 5% р- ра глюкозы	драже 0,025; 0,05; 0,1; 2,5% р-р в амп. по 1; 2; 5; 10 мл
Галоперидол Haloperidolum	внутрь 0,0015-0,005 3 раза в день; в/м 0,0025-0,005 2-3 раза в день	Таб. 0,0015; 0,005; 0,2% р-р во флак. по 10 мл для приема внутрь; 0,5% р-р в амп. по 1 мл
Дроперидол Droperidolum	в/м 0,0025-0,005; в/в мед- ленно 0,1 мг/кг в 20 мл 5% р-ра глюкозы	0,25% р-р в амп. по 5; 10 мл
Карбидин Carbidinum (дикарбин)	внутрь 0,025; в/м 0,025	Таб. 0,025; 1,25% р-р в амп. по 2 мл
Клозапин Clozapinum (азалептин)	внутрь 0,025-0,2	Таб. 0,025; 0,1
Раунатин Raunatinum	внутрь 0,002	Таб. 0,002
Резерпин Reserpinum	внутрь 0,0001; 0,00025	Таб. 0,0001; 0,00025
Сульпирид Sulpiride (эглонил)	внутрь 0,05; в/м 0,01	Капс. 0,05; 5% р-р в амп. по 2 мл
Тиоридазин Thioridazinum (сона- пакс)	внутрь 0,01-0,1	Драже 0,01; 0,025; 0,1
Трифтазин Triftazinum (трифлуоперазин)	внутрь 0,001-0,005; в/м 0,001-0,002	Таб. 0,001; 0,005; 0,01; 0,2% р-р в амп. по 1 мл
Фторфеназин Phthorphenazinum (флуфеназин)	внутрь 0,002-0,005; в/м 0,00125-0,0025	Таб. 0,001; 0,0025; 0,005; 0,25% р-р в амп. по 1 мл
Хлорпротиксен Chlorprotixenum (трук- сал)	внутрь 0,005-0,05; в/м 0,025- 0,05	Таб. 0,015; 0,05; 2,5% р-р в амп. по 1 мл
Этаперазин Aethaperazinum	внутрь 0,004-0,01	Таб. 0,004; 0,006; 0,01
Транквилизаторы (анксиолитики)		
Амизил Amizylum	внутрь 0,001-0,002 3 раза в день	Таб. 0,001; 0,002
Буспирон Buspirone	Внутрь 0,005 2-3 раза в день	Таб. 0,005; 0,01
Диазепам Diazepamum (сибазон, реланиум, се- дуксен)	внутрь 0,005 1-3 раза в день; в/м 0,02; в/в 0,01-0,03 в 20 мл изотонического р-ра на- трия хлорида	Таб. 0,005; 0,5% р-р в амп. по 2 мл

Название препарата	Способ применения и дозы	Формы выпуска
Мезапам Mezepamum	внутри 0,01-0,02 2-3 раза в день	Таб. 0,01
Мепротан Meprostanum (мепробамат)	внутри 0,2-0,4 2-3 раза в день	Таб. 0,2
Нозепам Nozepamum	внутри 0,02-0,03	Таб. 0,01
Триоксазин Trioxazinum	внутри 0,3 2-3 раза в день	Таб. 0,3
Феназепам Phenazepamum	внутри 0,00025-0,0005 2-3 раза в день	таб. 0,00025; 0,0005; 0,001
Хлорзепид Chlozepidum (хлордиазепоксид, эле- ниум)	внутри 0,005-0,01 2-3 раза в день	Таб. 0,005
Седативные средства		
Натрия бромид Natrii bromidum	внутри 0,1-1,0	Таб. 0,5; 3% р-р
Настойка валерианы Tinctura Valerianae	внутри 20-30 капель	Флаконы по 30 мл
Настойка пустырника Tinctura Leonuri	внутри 30-50 капель	Флаконы по 25 мл

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

1. а) 2,5

б) Не вызывают нейролепсии, общего угнетения эмоций, избирательно устраняют чувство тревоги, страха, беспокойства, снимают экстрапирамидные расстройства.

2. а) 4

б) Апатия, сонливость, нарушение памяти, сыпь, ринит, стоматит, цистит, злобонная отрыжка.

3. а) 2,5,6

б) Неврозы, повышенная раздражительность, бессонница, редко при эпилепсии.

4. а) 1,3,4

б) Психозы, потенцирование наркоза, токсическая рвота, искусственная гипотермия.

5. а) 1,2,4,5,8

б) Экстрапирамидные расстройства, нейролептический синдром, аллергические реакции, желтуха, лейкопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, ортостатический коллапс.

6. а) 5

б) Нарушают внимание, замедляют скорость реакции, вызывают миорелаксацию, импотенцию, лекарственную зависимость.

7. а) 3

б) Нервозность, головокружение, головная боль, парестезии, тошнота, диарея.

8. а) 4,6

б) Гипертоническая болезнь, хронические формы шизофрении.

9. а) 2,4,5

б) Анксиолитическое, седативное, снотворное, противосудорожное, потенцирующее, миорелаксирующее.

10. а) 3

б) Фобии, тревога, неврозы, психопатии, абстинентный синдром, ИБС, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь, бронхиальная астма.

11. а) 3,4

б) Усиливают и концентрируют тормозные процессы в коре головного мозга.

12. а) 1,2,5

б) Блокирует дофаминовые рецепторы триггерной зоны рвотного центра, устраняет токсическую рвоту.

13. а) 1,4

б) Назначение больших количеств натрия хлорида, обильного питья и мочегонных средств.

14. а) 1,3

б) Вид общего обезболивания с помощью нейролептика дроперидола и анальгетика фентанила. Сознание сохраняется.

15. а) 1,2,3

б) Психозы, лечение лекарственной зависимости, вызванной наркотическими анальгетиками и этиловым спиртом, токсическая рвота, стойкая икота, потенцирование наркозных, снотворных, анальгетиков.

16. а) 1,4,5

б) Блокада дофаминовых рецепторов экстрапирамидной системы.

17. а) 3

б) Анксиолитический, седативный, снотворный, миорелаксирующий, противосудорожный, амнестический.

18. а) 5

б) Являются агонистами бензодиазепиновых рецепторов, тесно связанных с ГАМК_A-рецепторами. Взаимодействие бензодиазепинов с одноименными рецепторами проявляется в виде ГАМК-миметического эффекта.

19. а) 4

б) «Атипичные» нейролептики редко вызывают экстрапирамидные нарушения.

20. а) 2,3,5

б) Является центральным холиноблокатором.

21. а) 1,3,4

б) Блокада постсинаптических дофаминовых D_2 –рецепторов мезолимбической системы.

22. 1,2,4,5,6

23. 3

24. 2,4,5,6

25. 1,3,4,5

26. 2,5

27. 4

28. 1,2,3,4,5

29. 3

30. 2,3,4

ОТВЕТЫ НА РЕЦЕПТУРНЫЕ ЗАДАНИЯ

1. Хлорпротиксен.
2. Фторфеназин.
3. Аминазин.
4. Аминазин.
5. Дроперидол.
6. Резерпин.
7. Резерпин, карбидин.
8. Раунатин.
9. Галоперидол, аминазин.
10. Этаперазин, трифтазин.
11. Клозапин, сульпирид.
12. Диазепам, мезапам, феназепам.
13. Диазепам, феназепам, триоксазин, амизил.
14. Диазепам.
15. Диазепам, нозепам, буспирон.
16. Буспирон.
17. Триоксазин, мезапам, грандаксин.
18. Натрия бромид.
19. Rp: Natrii bromidi 0,25 (0,5-1,0-2,0-4,0)
Coffeini-natrii-benzoatis 0,2 (0,4-0,6-0,8-1,0)
Aquae destillatae ad 200 ml
M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день
20. Настойка валерианы, пустырника.

СЛОВАРЬ

Ажитация – сильное волнение, возбужденное состояние.

Акатизия – непроизвольные движения, вызываемые фенотиазиновыми антипсихотическими средствами; гиперактивность, которую можно принять за повышенное волнение; непоседливость, потребность менять положение, встать и двигаться; постоянное ощущение внутреннего возбуждения и взвинченности.

Амнезия – частичная или полная потеря памяти.

Апатия – безразличие к себе, окружающим лицам и событиям, отсутствие желаний, побуждений и бездеятельность.

Атаксия – тремор и неуверенная шатающаяся походка, затруднения при ходьбе, особенно в темноте, возникающие в результате нарушения координации движений мозговыми структурами.

Аффект – кратковременная и сильная положительная или отрицательная эмоция, возникающая в ответ на воздействие внутренних или внешних факторов и сопровождающаяся соматовегетативными проявлениями.

Бред – идеи, суждения, не соответствующие действительности, ошибочно обосновываемые и полностью овладевающие сознанием больного, которые невозможно изменить с помощью рациональной аргументации. Бред может быть одним из симптомов шизофрении, маниакально-депрессивного психоза или какого-либо органического психоза.

Галлюцинация – ложное ощущение чего-либо, не существующего в действительности. Галлюцинации могут быть зрительными, слуховыми, тактильными, вкусовыми или обонятельными. Появляются при шизофрении, заболеваниях головного мозга (эпилепсия, инсульт).

Гиперкинез – движения, лишённые смыслового физиологического значения, возникающие непроизвольно, насильственно или по типу навязчивых.

Дискинезия – непроизвольные движения, являющиеся фрагментацией обычных контролируемых движений лица и конечностей.

Дыхание Чейн-Стокса – разновидность дыхания, при котором наблюдаются циклические колебания его частоты: за несколькими глубокими вдохами следует остановка дыхания, затем вновь возникают глубокие дыхательные движения.

Каталепсия – болезненное состояние, возникающее при кататонии и выражающееся в том, что человек принимает аномальные позы или производит аномальные действия. Такие позы могут приниматься больным самопроизвольно, или его может побудить к этому врач в процессе обследования.

Кататония – синдром, характеризующийся приступами немоты, ступора или принятием аномальных поз. Одной из черт кататонии является «восковая гибкость», при которой конечности больного могут совершать пассивные движения с помощью другого человека, а затем часами остаются в новом положении.

Мания – состояние психики, характеризующееся чрезмерной веселостью, повышенной активностью человека, часто состоянием эйфории, причем настроение может быстро изменяться, приводя к повышенной раздражительности. Мышление и речь больного бессвязны и стремительны, так что бывает очень сложно установить связь между высказываемыми мыслями. Поведение больного также отличается чрезмерной активностью, экстравагантностью; иногда эти люди склонны к проявлению насилия. Суждения их не адекватны реальности, поэтому иногда действия больного могут противоречить его собственным интересам. Нередко отмечается бред.

Неврастения – ряд психологических и физических симптомов, в том числе повышенная утомляемость, раздражительность, головная боль, головокружение, повышенное беспокойство и непереносимость шума. Неврастения может быть вызвана каким-либо органическим поражением или может быть проявлением невроза.

Невроз – любое долговременное психологическое или поведенческое расстройство, при котором сохраняется контакт с окружающей реальностью, однако обстоятельства воспринимаются больным как аномальные. Основными проявлениями невроза являются тревога и излишне подчеркнутое поведение, направленное на то, чтобы избавиться от тревожного состояния.

Опистотонус – положение тела, при котором голова, шея и позвоночник резко разогнуты.

Паранойя – психическое расстройство, характеризующееся появлением у человека систематизированного бреда при отсутствии галлюцинаций или каких-либо других явных симптомов психического заболевания.

Паркинсонизм – клинический синдром, характеризующийся наличием у больного тремора, ригидности и дискинезии.

Психоз – психическое расстройство характеризующееся утратой контакта с окружающей действительностью. К психозам относятся: шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, параноидные состояния и др. Основными симптомами психоза являются бред, галлюцинации, сильные нарушения процесса мышления, аномальные колебания настроения, выраженные отклонения в поведении.

Ригидность – сопротивление выполнению пассивных движений конечностью. Является одним из симптомов паркинсонизма.

Страх – эмоциональное состояние, вызванное угрожающей опасностью и обычно характеризующееся неприятными субъективными ощущениями человека наряду с физиологическими и поведенческими реакциями. Страх отличается от тревоги тем, что всегда имеет конкретный объект. Специфические неприемлемые для нормальной жизни страхи называются **фобиями**.

Тревога – генерализованный всеобъемлющий, не имеющий какой-либо причины страх. **Тревожное состояние** – это состояние, при котором тревога является доминирующим фактором в жизни больного.

Тремор, дрожание – чередующиеся ритмические движения, которые могут возникать в любой части тела.

Шизофрения – тяжелое расстройство психики, характеризующееся нарушением связи между процессом мышления, контактом с окружающей действительностью и эмоциональным откликом на происходящие события. Бред и галлюцинации являются обычными симптомами шизофрении; при этом больному

обычно кажется, что его мысли, действия и ощущения контролируются другими людьми.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Харкевич Д.А. Фармакология. М.: Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2005. – 736 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010. – 1216 с.
3. Харкевич Д.А. Руководство к лабораторным занятиям по фармакологии. М.: МИА, 2004. – 452 с.
4. Лекционный курс по фармакологии.
5. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. 2009. ООО «РЛС-2009».
6. Государственный реестр лекарственных средств. М.: 2009.
7. Избранные вопросы клинической токсикологии./ Под ред. Р.Г. Сайфутдинова, Ю. В. Зобнина.- Иркутск: ИГМУ, 1998.
8. Большой толковый медицинский словарь OXFORD в 2 т.: Пер. с англ. – М.: Вече, 2001. – 1200 с.