**Дополнительная профессиональная программа**

 **повышения квалификации**

**«Современные аспекты работы фармацевтов»**

**Раздел № 4 «Современные проблемы фармакологии и фармакогнозии»**

Тема «Лекарственные средства, влияющие на центральную нервную систему»

Москва - 2019

**Введение**

Лекарственные вещества, влияющие на ЦНС, изменяют (стимулируют или угнетают) передачу нервных импульсов в синапсах. Механизмы действия веществ на синапсы ЦНС различны. Некоторые вещества могут возбуждать или блокировать в синапсах рецепторы, с которыми взаимодействуют определенные медиаторы. Влияя на синаптическую передачу нервных импульсов, лекарственные вещества изменяют функции ЦНС и вследствие этого вызывают различные фармакологические эффекты. Лекарственные средства, влияющие на ЦНС, обычно классифицируют по их основным эффектам. Например, вещества, вызывающие сон — в группу снотворных и т. д. В свою очередь, каждую из этих групп подразделяют на средства общего и избирательного действия. Если средства "общего действия" вмешиваются в деятельность ЦНС на всех ее уровнях (средства для наркоза), то средства с избирательным действием влияют преимущественно на определенные центры или функциональные системы, не нарушая деятельности ЦНС в целом (транквилизаторы, наркотические анальгетики).

Объем мировых продаж средств, действующих на ЦНС, чуть меньше, чем сердечнососудистых средств, причем 1/3 из них – анксиолитики и антидепрессанты. Своеобразными мировыми блокбастерами для лечения заболеваний ЦНС, являются антидепресанты флуоксетин, серталин, пароксетин.

**Стонтворные лекарственные средства**

Среди снотворных различают:

- производные БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ: длительного действия - ФЕНОБАРБИТАЛ (люминал), БАРБИТАЛ (мединал, веронал), средней продолжительности действия - АМОБАРБИТАЛ (эстимал), короткодействующие - ПЕНТОБАРБИТАЛ (этаминал-натрий, нембутал), СЕКОБАРБИТАЛ (секонал);

- снотворные - бензодиазепины: ФЛЮНИТРАЗЕПАМ (рогипнол), ТЕМАЗЕПАМ (сигнопам), ТРИАЗОЛАМ (хальцион), НИТРАЗЕПАМ (радедорм, эуноктин); МИДАЗОЛАМ (дормикум);

- агонисты бензодиазепиновых рецепторов другого действия. ЗОЛПИДЕМ, ЗОПИКЛОН (релаксон) - селективные агонисты омега1- бензодиазепиновых рецепторов макромолекулярного ГАМКА-рецепторного комплекса. ИМОВАН является представителем циклопирролонов, структурно отличающихся от бензодиазепинов и барбитуратов.

- аналог гормона эпифиза МЕЛАТОНИН (мелаксен);

- антигистаминные препараты ДИФЕНГИДРОМИН (димедрол);

- средство для наркоза НАТРИЯ ОКСИБУТИРАТ, назначаемое с этой целью в малых дозах.

Барбитураты угнетают функции ЦНС, механизм действия до конца не изучен, они являются агонистами тормозного медиатора ЦНС - гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Обладают широким спектром фармакологической активности, в зависимости от дозы вызывают угнетение (седативное действие), сон и анестезию (наркоз), угнетают дыхание, индуцируют активность микросомальных ферментов печени. Отдельные препараты отличаются друг от друга по скорости наступления снотворного эффекта и длительности действия, что обусловлено особенностями химического строения. Барбитураты НЕ ДЛИТЕЛЬНО применяются в качестве седативно-снотворных препаратов в случае противопоказания к приему бензодиазепинов. Кроме того, длительно действующие барбитураты - ФЕНОБАРБИТАЛ - применяют для лечения эпилепсии. Препараты ультракороткого действия - ТИОПЕНТАЛ-НАТРИЙ (тиопентал), ГЕКСОБАРБИТАЛ (гексенал) применяются в качестве средств для наркоза. Побочные эффекты барбитуратов многочисленны, включая нарушения функции ЦНС (сонливость, судороги, нарушения речи, депрессия, парадоксальное возбуждение у пожилых людей). Возможны нарушение дыхания вследствие угнетающего действия на дыхательный центр ЦНС, брадикардия, ортостатическая гипотензия, тошнота, рвота, диарея, поражение кожи, головная боль, лихорадка, гепатотоксичность, мегалобластическая анемия (при длительном применении фенобарбитала). Может развиться синдром отмены (бессонница при прекращении приема препарата). Для всех барбитуратов характерна способность нарушать структуру сна.

Лучше переносятся ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ, вызывающие сон, близкий к физиологическому сну. Производные бензодиазепинов - ФЛУНИТРАЗЕПАМ (рогипнол), ТРИАЗОЛАМ (сомнетон, хальцион), ТЕМАЗЕПАМ (сигнопам), НИТРАЗЕПАМ (радедорм), МИДАЗОЛАМ (флормидал) - оказывают седативно-снотворное и анксиолитическое действие (снимают тревогу, страх), взаимодействуя с бензодиазепиновыми рецепторами (БД1 и БД2) ЦНС. Снотворный эффект обусловлен тропностью к БД1- рецепторам. Взаимодействие с бензодиазепиновыми рецепторами сопровождается активацией ГАМК- рецепторов, что приводит к ингибированию функциональной активности клеток ЦНС. Основное значение для снотворного эффекта имеет угнетение активности клеток ретикулярной формации. Ретикулярная формация представляет скопление нервных клеток в центральных отделах ствола мозга. Нейроны ретикулярной формации благодаря большому числу ветвящихся и переплетающихся отростков образуют густую нервную сеть, откуда и возникло название ретикулярная, или сетевидная формация. Благодаря притоку соответствующих импульсов от органов чувств, ретикулярная формация создает рабочую «атмосферу» в клетках коры и тем самым поддерживает состояние бодрствования. В отличие от барбитуратов, производные бензодиазепинов не вызывают индукции микросомальных ферментов печени. Применяются для облегчения засыпания, увеличения продолжительности сна, для подготовки к оперативному вмешательству (премедикации), для лечения неврозов, сопровождающихся чувством тревоги и страха, как противосудорожные средства при парентеральном введении, для снятия алкогольной абстиненции. Препараты отличаются по длительности действия, что обусловлено особенностями химического строения.



Рис. 1. Схематическое изображение специфических и активирующих систем головного мозга (по Бредли) *1*— ядра зрительных бугров; *2*— ретикулярная формация; *3*— специфический афферентный путь; *4* — ответвления от специфического пути к клеткам ретикулярной формации; *5* — активирующая система

Побочное действие со стороны нервной системы - дневная усталость, вялость, ощущение головокружения, оцепенелости, нарушение координации движений, нарушение способности сосредоточиться. При приеме снотворных, включая бензодиазепины, следует воздерживаться от опасных видов деятельности, требующих внимания - вождения машины, работы с движущимися механизмами, избегать приема алкоголя. При применении больших доз, длительном лечении возможно нарушение артикуляции, походки, двоение в глазах, галлюцинации. Возможны “парадоксальные реакции” - повышенная агрессивность, возбуждение, страх, суицидальные наклонности, расстройства засыпания и сна. В редких случаях у предрасположенных пациентов возникает угнетение дыхания. Возможны аллергические реакции, весьма редко - повышение аппетита.

Препараты противопоказаны при лекарственной и алкогольной зависимости, наркомании, остром отравлении алкоголем, снотворными и другими психотропными препаратами, при беременности и лактации.

ЗОЛПИДЕМ возбуждает омега рецепторы в альфа-субъединице ГАМК рецепторных комплексов, локализованных в коре головного мозга и ряде подкорковых структур. Взаимодействие с омега- бензодиазепиновыми рецепторами приводит к открытию каналов для хлора в клетках ЦНС и снотворному действию. Не обладает способностью к кумуляции. При транзиторной и хронической инсомнии (бессоннице) у пожилых пациентов улучшает способность к засыпанию, увеличивает продолжительность и качество сна, уменьшает число пробуждений. Побочные действия возникают редко. Противопоказан при гиперчувствительности, острой или тяжелой дыхательной недостаточности, миастении, тяжелых нарушениях функций печени, беременности, грудном вскармливании, возрасте до 15 лет.



Рис. 2. Наружная поверхность головного мозга (схема) *1* — лобная доля; *2*— теменная доля, *3*— височная доля, *4*— затылочная доля

ЗОПИКЛОН (релаксон) производное циклопирролона агонист омега-1 и омега-2 бензодиазепиновых рецепторов ЦНС повышает чувствительность ГАМК – рецептора к медиатору (ГАМК), что обуславливает повышение частоты открытия в мембране нейронов каналов для входящих токов хлора и усиление тормозного влияние ГАМК в различных отделах ЦНС. Зопиклон назначают при ситуационной бессоннице кратковременной и хронической бессоннице, вторичных нарушения сна при психических расстройствах. Сон наступает в течение 20-30 минут после приема и продолжаеться 6-8 часов. Противопоказания те же, что и у золпидема, за исключением возраста до 18 лет. В связи с возможностью развития лекарственной зависимости длительно не применяется. Отмену следует проводить постепенно. Парадоксальные (бессонница) реакции чаще наблюдаются у пациентов пожилого возраста.

МЕЛАТОНИН (мелаксен) - синтетический аналог железы внутренней секреции (эпифиза), получают из аминокислот растительного происхождения. Регулирует цикл сон - бодрствование, суточные изменения физической активности и температуру тела адаптирует организм к быстрой смене часовых поясов, понижает стрессовые реакции. Тормозит секрецию гормонов гипофиза. Не вызывает лекарственной зависимости при применении в физиологических дозах. Побочные действия в виде аллергических реакций, отеков, головной боли, тошноты, рвоты, диареи, утренней сонливости развиваются редко. Не следует применять водителям транспорта и людям, профессия которых связанна с повышенной концентрации внимания.

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ - ДИФЕНИЛГИДРАМИН (димедрол), ДОКСИЛАМИН (донормил) оказывают снотворное, М-холинолитическое действие. Сокращают время засыпания, повышает длительность и качество сна. Побочные эффекты связаны с М-холинолитическим действием - сухость во рту, запоры, задержка мочи. Противопоказания: глаукома, заболевания, сопровождающиеся задержкой мочи, возраст до 15 лет.

СЕДАТИВНО-СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА МОГУТ ВЫЗВАТЬ ЛЕКАРСТВЕННУЮ ЗАВИСИМОСТЬ!

Все препараты снотворного действия замедляют реакции человека на внешние раздражители, поэтому снотворные НЕЛЬЗЯ НАЗНАЧАТЬ до работы и во время работы лицам, ПРОФЕССИЯ КОТОРЫХ ТРЕБУЕТ БЫСТРЫХ ДВИГАТЕЛЬНЫХ И ПСИХИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ (водитель транспорта).

В результате неосторожного применения снотворных средств или при попытке к самоубийству возникает ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ снотворными средствами. В начальных стадиях отравления пострадавшие жалуются на слабость, сонливость, усталость, головную боль. В дальнейшем развиваются признаки глубокого угнетения ЦНС: потеря сознания, отсутствие реакции на болевые раздражители, ослабление рефлексов, угнетение дыхания, снижение температуры тела, расслабление скелетной мускулатуры, падение АД. Для удаления яда необходимо промыть желудок, внутрь назначается активированный уголь, солевые слабительные (магния и натрия сульфат). Кислородотерапия, искусственная вентиляция легких, гемодиализ, профилактика пневмонии и пролежней проводится в специализированном медицинском учреждении.

У человека судороги могут возникнуть вследствие различных причин: у детей - вследствие гипоксии, родовой травмы, врожденных заболеваний, метаболических нарушений, менингита, травмы головы. У взрослых судороги могут быть связаны с травмой, опухолью головного мозга, сосудистыми заболеваниями ЦНС, алкогольной и лекарственной интоксикацией. Одной из наиболее частых причин судорог у детей и взрослых является ЭПИЛЕПСИЯ.

Эпилепсия - хроническое заболевание ЦНС, проявляющееся периодически наступающими припадками. Различают три вида эпилептических припадков:

1. Большие судорожные припадки (генерализованные) - охватывают все тело, характеризуются клоническими и тоническими судорогами на фоне потери сознания. После большого судорожного припадка обычно наступает продолжительный сон.

2. Малые припадки - протекают в виде кратковременного - на несколько секунд - потери сознания, без заметных судорог.

3. Психомоторный эквивалент - проявляется нарушением сознания - двигательным и психическим беспокойством, немотивированными, безрассудными поступками, бесцельным разрушением, нападением.

В каждом конкретном случае эпилепсия протекает с преобладанием тех или иных припадков. Возможно изменение характера (мелочность, подозрительность, педантизм, злобность), возникающее при неадекватной терапии. При отсутствии лечения может возникнуть **эпилептический статус** - состояние, при котором большие припадки следуют один за другим, так часто, что больной не приходит в сознание, возможно наступление летального исхода вследствие нарушения дыхания.

**Противоэпилептические лекарственные средства**

Противоэпилептические средства снижают судорожную активность эпилептического очага в ЦНС. Механизмы действия препаратов различны, так гидантоины (дифенин) изменяют ток натрия в клетках ЦНС; барбитураты, бензодиазепины, вальпроевая кислота усиливают действие тормозного медиатора ЦНС - ГАМК. Противоэпилептические средства не излечивают эпилепсию, но при длительном систематическом применении уменьшают частоту и тяжесть припадков, замедляют прогрессирование заболеваний. Выбор противоэпилептического средства определяется характером припадка.

Таблица 1.

Показания к применению противоэпилептических препаратов при различных проявлениях эпилепсии и основные побочные эффекты препаратов

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Большие припадки | Малыеприпадки | Психомоторные припадки | Побочные эффекты |
| Карбамазепин | ++ | - | ++ | Тошнота, головная боль, изменение картины крови. |
| Фенитоин | ++ | - | - | Тошнота, рвота, зуд, изменение слизистой десен. |
| Вальпроеваякислота | ++ | ++ | - | Тошнота, панкреатит, гепатотоксичность, нарушение свертываемости крови и кроветворения. |
| Фенобарбитал | + | - | + | Сонливость, головная боль, угнетение психики. |
| Примидон | + | - | + | Сонливость, головокружение, головная боль, изменение крови. |
| Этосуксимид | - | ++ | - | Тошнота, головная боль, головокружение, сыпь. |
| Клоназепам | - | + | - | Тошнота, сонливость, головокружение, нарушение кроветворения, почечная недостаточность, гепатотоксичность. |

++ - средство выбора, + - эффективный препарат второго ряда (назначается при противопоказаниях или неэффективности основного средства)

- - не эффективен.

Особенно эффективен для купирования эпилептического статуса ДИАЗЕПАМ (седуксен), препарат в этом случае вводят внутривенно. Иногда используют средство для наркоза - ТИОПЕНТАЛ НАТРИЯ (гексенал).

**Противопаркенсонические лекарственные средства**

Болезнь Паркинсона (дрожательный паралич) и сходные с ней состояния, обозначаются термином “паркинсонизм”. Характеризуются такими симптомами, как резко повышенный тонус скелетных мышц, затруднение движения, тремор (дрожание) рук, маскообразное (гипомимичное) лицо, характерная семенящая походка. Заболевание связано с повреждением одного из подкорковых образований - черной субстанции. Черная субстанция — структура, находящаяся в среднем мозге, клетки содержат тирозингидроксилазу — фермент синтеза дофамина. Дофамин — нейромедиатор участвующий в регуляции движения, эмоций. Нарушения синтеза дофамина приводят к развитию тяжелых неврологических и нервно-психических заболеваний. При всей важности дофамина, синтезирующих его клеток в мозге относительно немного и значительная их часть раположена в черной субстанции. Область черной субстанции на срезе мозга действительно выглядит темной за счет накопления в клетках меланина — пигмента связанного с обменом дофамина. В норме нейроны черной субстанции с помощью медиатора дофамина оказывают тормозное влияние на некоторые подкорковые образования (в частности, на хвостатое ядро). При болезни Паркинсона и “паркинсонизме” тормозное дофаминергическое влияние черной субстанции уменьшается и начинают преобладать возбуждающее влияние холинергических нервов, что приводит к возникновению выше указанных симптомов. Таким образом, для терапии болезни Паркинсона применяются средства, активирующие дофаминергические механизмы или средства, уменьшающие холинергические влияния.

ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА:

1. ЛЕВОДОПА (допар) - является предшественником дофамина, проникает через ГЭБ, превращается в дофамин и вызывает свойственные ему эффекты.



Рис. 3. Поперечный разрез через ножки мозга: 1 — Сильвиев водопровод; 2 — крыша среднего мозга; 3 — медиальная петля; 4 — черная субстанция; 5 — основание ножек; 6 — глазодвигательный нерв; 7 — красное ядро; 8 — ядро глазодвигательного нерва

Леводопа применяется при всех формах паркинсонизма (болезни Паркинсона, постэнцефалитном, атеросклеротическом паркинсонизме). Побочные эффекты: тошнота, рвота, гиперсаливация, ортостатическая гипотензия. Возможны тахикардия, аритмия, головная боль, бессонница, галлюцинации, судороги, психозы, депрессия.

Применяют также комбинированные препараты леводопы с карбидопой или бенсеразидом. Карбидопа препятствует превращению леводопы в дофамин в периферических тканях, поэтому леводопа в больших количествах поступает в мозг. К числу комбинированных препаратов леводопы с карбидопой относятся **наком,** **синемет**. Они отличаются от леводопы более высокой эффективностью и менее выраженными побочными действиями. Бенсеразид также препятствует декарбоксилированию леводопы в периферических тканях, не влияя на процессы в ЦНС (так как не проникает через ГЭБ). Комбинация леводопы с бенсеразидом позволяет повысить активность и уменьшить выраженность побочных эффектов леводопы: комбинированный препарат леводопы и бенсеразида - **мадопар**.

2. АМАНТАДИН (мидантан)- противовирусный препарат, стимулирует выделение дофамина в дофаминергических структурах. Амантадин назначают при всех формах паркинсонизма, а также при экстрапирамидных (паркинсонических) нарушениях, вызванных нейролептиками. Препарат может вызвать слабость, бессонницу, неясную речь, задержку мочи, отеки, галлюцинации, судороги.

3. БРОМОКРИПТИН (парлодел) - агонист рецепторов дофамина, подобно дофамину, возбуждает дофаминовые рецепторы ЦНС. Бромокриптин назначают при болезни Паркинсона, паркинсонизме, после перенесенного энцефалита (воспаление мозга). Побочные эффекты: тошнота, гипотензия, судороги, галлюцинации, нарушение движений.

4. ЛИЗУРИД (лизенил) - производное алкалоидов спорыньи. Обладает антисеротониновым и дофаминомиметическим действием. Применяют лизурид для лечения мигрени (главным образом для профилактики приступов). Снижает частоту и интенсивность приступов. В связи с дофаминергической активностью, лизурид эффективен при паркинсонизме. В первые дни приема возможно появление головных болей, головокружения, ортостатической гипотензии. Возможно ПРИСТРАСТИЕ К ПРЕПАРАТУ.

5. ПИРИБЕДИЛ (проноран), ПРАМИПЕКСОЛ (мирапекс) не являются алкалоидами спорыньи, но так же возбуждают дофаминорецепторы, по сравнению с леводопой характеризуются меньшей клинической эффективностью.

6. СЕЛЕГИЛИН (юмекс депренил) - является избирательным блокатором моноаминооксидазы (МАО), участвующей в метаболизме дофамина и других катехоламинов. Тормозит разрушение дофамина, повышает уровень дофамина (не влияет на МАО кишечника, не препятствует расщеплению тирамина). Побочные явления: сухость во рту, тошнота, рвота.

7. ТОЛКАПОН (тасмар) блокирует КОМТ и тормозит биотрансфармацию одновременно назначаемого препарата леводопа, увеличивая эффект леводопы.

СРЕДСТВА, УМЕНЬШАЮЩИЕ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ ВЛИЯНИЯ (эффективны при всех видах паркинсонизма, включая лекарственный паркинсонизм).

ТРИГЕКСИФИНИДИЛ (циклодол), БИПЕРИДЕН (акинетон) обладают центральным холиноблокирующим действием, снижают регидность и тремор при болезни Паркинсона, устраняют экстрапирамидные нарушения, вызываемые нейролептиками. Препараты не лишены периферической холинолитической активности, поэтому вызывают сухость во рту, задержку мочи, запоры. Центральные М-холинолитики противопоказаны при глаукоме.

При недостаточном эффекте леводопы в отношении тремора и других симптомов паркинсонизма, используется комбинированная терапия леводопы с центральными М-холинолитиками.

ДИФЕНГИДРАМИН - антигистаминное средство с холиноблокирующей активностью, используется в комбинациях со средствами, активирующими дофаминергические механизмы.



Рис. 4. Продольный разрез мозга (схема)*1* — продолговатый мозг; *2* — средний мозг; *3* — промежуточный мозг; *4* — мозжечок; *5* — передний мозг

**Психотропные лекарственные средства**

В настоящее время под психотропными или психофармакологическими средствами подразумевают широкий круг веществ, оказывающих влияние на психические функции, эмоциональное состояние и поведение. Первые современные психотропные препараты были созданы в начале 50-х годов ХХ века. До этого при неврастенических расстройствах использовали главным образом бромиды, седативные средстварастительного происхождения, снотворные в малых (седативных) дозах. В 1952 г. была обнаружена специфическая эффективность хлорпромазина (аминазина) и резерпина при лечении психически больных. Вскоре были синтезированы и изучены многочисленные аналогиаминазинаи резерпина, и было показано, что производные этих и других классов химических соединений могут оказывать благоприятное действие при лечении шизофрении и других психозов, маниакальных синдромов, невротических расстройств, острых алкогольных психозов и других нарушений функций ЦНС. В 1957 г. были открыты первыеантидепрессанты(ипрониазид, имипрамин). Затем обнаружили транквилизирующие свойства мепробамата (мепротана) и производных бензодиазепина. Новая группа психотропных препаратов «ноотропов», первым представителем которых был пирацетам, появилась в начале 70-х годов.

СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА (от sedatio - успокоение) с давних пор применяются для лечения нервных болезней. По сравнению с современными транквилизаторами, особенно бензодиазепинами, седативные средства оказывают менее выраженный успокаивающий и антифобический эффект. Они не вызывают миорелаксации, атаксии, сонливости, явлений психической и физической зависимости и могут широко применяться в амбулаторной практике, особенно при относительно легких невротических состояниях. Препараты этой группы оказывают регулирующее влияние на функции ЦНС, усиливая процесс торможения или понижая процесс возбуждения. Они усиливают действие снотворных, аналгетиков и других нейротропных успокаивающих средств. Снотворного действия не оказывают, но облегчают наступление естественного сна и углубляют его. К седативным средствам относятся вещества разной природы и прежде всего препараты растительного происхождения (препараты из КОРНЯ ВАЛЕРИАНЫ, ТРАВЫ ПУСТЫРНИКА и других лекарственных растений самостоятельно и в различных комбинациях – персен, ново-пассит, дормиплант). Седативными средствами являются БРОМИДЫ. Часто в качестве седативных средств используются барбитураты и другие снотворные. С этой целью их назначают в небольших дозах, нередко в комбинации с другими нейротропными веществами (седальгин, беллоид, беллатаминал, корвалол, микстура Кватера и др.). Длительное применение снотворных в качестве седативных средств нецелесообразно.

**Особенности фармацевтического действия транквилизаторов**

Для решения задания необходимо помнить, что в 1967 году ВОЗ введен термин АНКСИОЛИТИКИ, для определения препаратов, в России чаще всего называемых ТРАНКВИЛИЗАТОРАМИ (от лат. tranquilloare - делать спокойным, безмятежным). Основными препаратами этой группы являются производные бензодиазепина. Транквилизаторы другого химического строения (ТРИМЕТОЗИН (триоксазин), БЕНЗОКЛИДИН (оксилидин)) применяются гораздо реже.

В отличие от нейролептических веществ большинство транквилизаторов не оказывает выраженного антипсихотического эффекта на бредовые и галлюцинаторные расстройства. Они обладают в разной степени четырьмя фармакодинамическими свойствами: анксиолитическим, гипнотическим, миорелаксантным и противосудорожным. Анксиолитическое (антифобическое) и общеуспокаивающее действие - наиболее важная особенность транквилизаторов. Транквилизаторы устраняют чувство страха, тревоги, напряжения, беспокойства. Поэтому они используются для лечения различных психогенных расстройств: неврастении, неврозов навязчивых состояний, истерии, психопатии. В связи с тем, что страх, тревога, могут проявиться при ожидании хирургической операции, серьезными стрессовыми воздействиями, транквилизаторы применяются не только в психиатрии. Гипнотический эффект выражается в облегчении наступления сна, усилении действия снотворных средств; усиливается также действие наркотических и обезболивающих средств. Миорелаксантный эффект транквилизаторов связан с влиянием на ЦНС, а не с периферическим курареподобным действием, поэтому их иногда называют центральными миорелаксантами. Этот эффект часто является положительным фактором при применении транквилизаторов для снятия напряжения, чувства страха, возбуждения, однако он ограничивает использование препаратов, обладающих, выраженным миорелаксантным свойством, у больных, работа которых требует быстрой, сконцентрированной реакции (водители транспорта и др.). При выборе транквилизатора необходимо учитывать различия в спектре их действия. Одни препараты обладают всеми характерными для транквилизаторов свойствами (например, диазепам), у других более выражено анксиолитическое действие. Некоторые препараты (МЕЗАПАМ (рудотель)) имеют относительно слабое миорелаксантное свойство, поэтому они более удобны для применения в дневные часы и их часто называют дневными транквилизаторами. Однако в относительно больших дозах все транквилизаторы могут проявить все характерные для этой группы препаратов фармакологические свойства. Механизмы действия транквилизаторов связан с уменьшением под влиянием транквилизаторов возбудимости подкорковых областей головного мозга (лимбическая система, таламус, гипоталамус), ответственных за осуществление эмоциональных реакций, и торможении взаимодействия между этими структурами и корой большого мозга. Возникновение эмоций обычно связывают с лимбической системой, основу которой составляет круг Пейпеца (в него входят гиппокамп, мамиллярные ядра гипоталамуса, передние ядра таламуса и поясная извилина). Согласно этим представлениям, эмоциональное возбуждение возникает в гиппокампе, затем переходит в гипоталамус и через передние ядра таламуса в поясную извилину. Транквилизаторы оказывают также тормозящее действие на полисинаптические спинальные рефлексы, вызывая этим миорелаксацию. Вместе с тем бензодиазепиновые транквилизаторы активно воздействуют на ГАМК-эргические системы; потенцируя центральное ингибиторное, действие гамма-аминомасляной кислоты. В клетках ЦНС обнаружены специфические "бензодиазепиновые" рецепторы (и их подгруппы), для которых бензодиазепины являются экзогенными лигандами. Бензодиазепины способствуют высвобождению ГАМК и ее влиянию на синаптическую передачу. Основное свойство - снижение психической активности без нарушения сознания, физического, интеллектуального статуса, связано с подавлением лимбической системы мозга за счет усиления действия тормозного медиатора ГАМК. Производные дифенилметана (АМИЗИЛ (бенактизин))активно влияют на холинергические системы мозга, поэтому их называют также центральными холинолитиками. Производные пропандиола (МЕПРОТАН (мепробамат).) выраженного влияния на бензодиазепиновые и холинергические рецепторы не оказывают.



Рис. 5 Ход возбуждения по кругу Пейпеца в мозге показан стрелками. Мозолистое тело — скопление нервных волокон, связывающих правое и левое полушария

Триоксазин (производное бензоила) оказывает умеренное транквилизирующее действие, сочетающееся с активацией, некоторым повышением настроения без сонливости и интеллектуальной заторможенности. Не подавляет моно- и полисинаптические рефлексы, поэтому не оказывает миорелаксирующего действия. Применяют при невротических расстройствах, протекающих с преобладанием гипостенических проявлений (адинамия, вялость, заторможенность).

Разные транквилизаторы эффективны при различных невротических и неврозоподобных состояниях. Поэтому они нашли широкое применение не только в психиатрической и неврологической практике, но и в других областях практической медицины. Несмотря на относительно небольшую токсичность основных транквилизаторов (бензодиазепины, производные пропандиола), их можно применять только при наличии соответствующих показаний и под врачебным наблюдением. Необоснованное и бесконтрольное их применение может вызвать побочные явления, психическую зависимость и другие нежелательные эффекты. Транквилизаторынельзя назначать для приема до работы и во время работы водителям машин и лицам других профессий, требующих быстрой психической и двигательной реакций. Следует также учитывать, что алкоголь потенцирует действие транквилизаторов, поэтому во время их применения нельзя употреблять алкогольные напитки.

Бензодиазепины: ХЛОРДИАЗЕПОКСИД (элениум), ДИАЗЕПАМ (седуксен, сибазон, реланиум), МЕДАЗЕПАМ, ФЕНАЗЕПАМ, ТОФИЗОПАМ (грандоксин), АЛПРАЗОЛАМ (ксанакс), обладают различной длительностью действия.

Основные показания для использования транквилизаторов:

1. Лечение состояний, сопровождающихся тревогой.

2. Премедикация - подготовка к оперативному вмешательству.

3. Снотворные средства.

4. Внутривенное введение диазепама используется для снятия судорог.

5. Лечение алкогольной абстиненции.

Побочные действия связаны с нарушением деятельности ЦНС: депрессия, сонливость, нарушение координации движений (атаксия), судороги, нарушение речи (дизартрия). Возможны психотические эффекты (парадоксальное возбуждение, бессонница), другие нежелательные эффекты отмечаются со стороны органов ЖКТ - тошнота, понос, рвота.

ВОЗМОЖНО ПРИВЫКАНИЕ К БЕНЗОДИАЗЕПИНАМ И ВОЗНИКНОВЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЗАВИСИМОСТИ.

Лицам, выполняющим работу, требующую быстрой психической реакции и точной координации движений (водители автотранспорта, летчики) большинство препаратов назначаются только при условии отстранения от работы. Производные бензодиазепинов, не обладающие снотворным действием, мало влияющие на тонус мускулатуры - ”дневные транквилизаторы“ - МЕДАЗЕПАМ (рудотель), ТОФИЗОПАМ (грандоксин), ТРИМЕТОЗИН (триоксазин). ОПИПРАМОЛ (прамолон) реже вызывают сонливость в дневные часы. Транквилизаторы не снимают депрессию и не применяются для лечения депрессивных состояний.

**Особенность фармацевтического действия неуролептиков**

Нейролептики (антипсихотические средства) по химическому строению относятся к производным фенотиазина, тиоксантена и бутирофенона и других групп. Нейролептики, ранее обозначавшиеся как «большие транквилизаторы», или «атарактики» оказывают терапевтический эффект при психозах и других психических расстройствах. Характерно вызываемое этими веществами побочное действие - экстрапирамидные симптомы (паркинсонозм).

Нейролептики оказывают многогранное действие на организм. Одна из их основных фармакологических особенностей - нейролептическое успокаивающее действие, сопровождающееся уменьшением реакций на внешние стимулы, ослаблением психомоторного возбуждения и аффективной напряженности, подавлением чувства страха, ослаблением агрессивности. Их основной особенностью является способность подавлять бред, галлюцинации, автоматизм и другие психопатологические синдромы и оказывать лечебный эффект у больных шизофренией и другими психическими заболеваниями. Ряд нейролептиков (группы фенотиазина, бутирофенона и др.) обладает противорвотной активностью; этот эффект связан с избирательным угнетением хеморецепторных пусковых (триггерных) зон продолговатого мозга. Различают нейролептики, антипсихотическое действие которых сопровождается седативным (алифатические производные фенотиазина, резерпин и др.) или активирующим (энергезирующим) эффектом (пиперазиновые производные фенотиазина, некоторые бутирофеноны). Некоторым нейролептикам присущи элементы антидепрессивного действия. Эти и другие фармакологические свойства у разных нейролептических препаратов выражены в различной степени. В физиологических механизмах центрального действия нейролептиков существенное значение имеет их влияние на ретикулярную формацию мозга; оказывая угнетающее влияние на этот отдел мозга, нейролептики устраняют его активирующее влияние на кору больших полушарий. Их разнообразные эффекты связаны также с воздействием на возникновение и проведение возбуждения в разных звеньях центральной и периферической нервной системы. Из нейрохимических механизмов действия нейролептиков наиболее изучено их взаимодействие с дофаминовыми структурами мозга. Это действие обусловливает антипсихотическую активность, а угнетение центральных норадренергических рецепторов (в частности, в ретикулярной формации) обусловливает преимущественно седативное действие и гипотензивные эффекты. Антипсихотическая активность ФЕНОТИАЗИНОВ связана с азотсодержащим радикалом. Атом азота должен быть отделен от основной фенотиазиновой структуры тремя атомами углерода. Фенотиазины, содержащие в этом положении два атома углерода, теряют антипсихотическую и проявляют только антигистаминную и седативную активность.

С угнетением медиаторной активности дофамина связаны в значительной мере не только антипсихотическая активность нейролептиков, но и вызываемый ими основной побочный эффект (экстрапирамидные расстройства, сходные с паркинсонизмом). Это действие объясняют блокирующим влиянием нейролептиков на подкорковые образования мозга (черная субстанция и полосатое тело, бугорная, межлимбическая и мезокортикальная области), где локализовано значительное количество рецепторов, чувствительных к дофамину. Из наиболее известных нейролептиков на норадренергические рецепторы сильнее влияют ХЛОРПРОМАЗИН (аминазин), ЛЕВОМЕПРОМАЗИН (тизерцин), ТИОРИДАЗИН (меллерил, сонапакс), на дофаминергические - ФЛУФЕНАЗИН (модитен, фторфеназин), ГАЛОПЕРИДОЛ, СУЛЬПИРИД (догматил, эглонил). Менее выраженное побочное экстрапирамидное действие наблюдается обычно у нейролептиков, обладающих большей антихолинергической активностью. Одним из нейролептиков с выраженной антипсихотической активностью, практически не вызывающим экстрапирамидного побочного действия, является препарат АЗАЛЕПТИН (клозапин, лепонекс). По химической структуре является трициклическим соединением, имеющим элементы сходства с трициклическими антидепрессантами и частично с бензодиазепиновыми транквилизаторами. Обладает сильной нейролептической активностью в сочетании с седативными свойствами. Оказывает мышечно-расслабляющее действие, потенцирует действие снотворных и аналгетиков.

Влиянием на центральные дофаминовые рецепторы объясняют механизм некоторых эндокринных нарушений, вызываемых нейролептикамн, в том числе стимуляцию лактации. Блокируя дофаминовые рецепторы гипофиза, нейролептики усиливают секрецию пролактина. Действуя на гипоталамус, нейролептики тормозят также секрецию кортикотропина и соматотропного гормона.

Основное показание нейролептиков - лечение **психозов (**шизофрении, маниакально-депрессивного психоза, алкогольного делирия). Галлюцинации, возбуждение - хорошо поддаются лечению нейролептиками. Апатия, социальная изоляция, менее эффективно снимаются антипсихотическими средствами.

Нейролептики обладают противосудорожной активностью. Препараты способствуют снижению температуры тела. Тиоридазин вызывает сексуальные расстройства. Хлорпромазин, тиоридазин обладают фотосенсибилизирующим действием. Разнообразные побочные действия нейролептиков можно объединить в основные побочные эффекты, связанные с действием на ЦНС и периферические нежелательные эффекты действия. ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: сонливость, экстрапирамидные симптомы, нарушение терморегуляции. К экстрапирамидным симптомам относится нарушение координации - атаксия, акинезия - отсутствие движений, замедленные движения. К основным нежелательным эффектам действия относится также повышение аппетита и увеличение массы тела, нарушение эндокринной функции.

Таблица 2.

Особенности действия некоторых нейролептиков

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Седативное действие | Экстрапирамидные расстройства | Холинолитическое действие | Альфа-адренолитическое действие /влияние на ССС/ |
| ФЕНОТИАЗИНЫ |  |  |  |  |
| Алифатические производные |  |  |  |  |
| ХЛОРПРОМАЗИН | выс | ср | выс | выс |
| Пиперидиновые производные |  |  |  |  |
| ТИОРИДАЗИН | выс | низ | выс | выс |
| Пиперазиновые производные |  |  |  |  |
| ФЛЮФЕНАЗИН | низ | выс | низ | низ |
| ТРИФЛЮОПЕРАЗИН | низ | выс | низ | низ |
| Тиоксантены |  |  |  |  |
| ХЛОРПРОТИКСЕН | выс | ср | ср | ср |
| Бутирофеноны |  |  |  |  |
| ГАЛОПЕРИДОЛ | ср | выс | низ | низ |
| Производные бензодиазепинового ряда |  |  |  |  |
| КЛОЗАПИН | ср | выс | низ | ср |

выс - высокая активность;

ср - умеренно выраженная активность;

низ - низкая активность.

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ побочные эффекты выражаются в возникновении ортостатической гипотензии (снижение АД при переходе из горизонтального положения в вертикальное положение). Возможны гепатотоксичность и желтуха, депрессия костного мозга, фотосенсибилизация, сухость во рту и нечеткость зрения.

**Антидепрессанты**

Антидепрессанты делятся на три основные группы:

1. Антидепрессанты - ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО):

а) ингибиторы МАО необратимого действия;

б) обратимые ингибиторы МАО.

2. Антидепрессанты - ингибиторы нейронального захвата:

а) неизбирательные ингибиторы нейронального захвата;

б) избирательные ингибиторы нейронального захвата.

3. Антидепрессанты разных групп.

В 1957 г. при изучении некоторых производных гидразида изоникотиновой кислоты в качестве противотуберкулезных средств было обращено внимание на их эйфоризирующее действие (необоснованное повышение настроения у больных). Изучение механизма действия первого антидепрессанта ипрониазида показало, что он обладает способностью ингибировать моноаминоксидазу (МАО).

МАО - фермент, вызывающий окислительное дезаминирование и инактивацию моноаминов, в том числе норадреналина, дофамина, серотонина, т.е. основных нейромедиаторов, способствующих передаче нервного возбуждения в ЦНС. При депрессивных состояниях наблюдается снижение активности норадренергической и серотонинергической синаптической передачи, поэтому вызываемое ипрониазидом торможение инактивации и накопление в мозге этих нейромедиаторов может рассматриваться как ведущий компонент в механизме их атидепрессивного эффекта. Ипрониазид и аналогичные ему препараты составили группу антидепрессантов - ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО). ИМИПРАМИН (имизин, мелипрамин) отличается по механизму действия от ипрониазида. Он не является ингибитором МАО, но тоже стимулирует процессы синаптической передачи в мозге. Объясняется это тем, что имипрамин блокирует "обратный захват" нейромедиаторных моноаминов пресинаптическими нервными окончаниями, в результате чего происходит их накопление в синаптической щели и активация синаптической передачи. По химической структуре имипрамин является трициклическим соединением, поэтому этот антидепрессант и синтезированные в дальнейшем близкие ему препараты получили название трициклических антидепрессантов.



РИС 22 Структурная формула трициклического антидепрессанта имипрамина

Длительное время антидепрессанты - ингибиторы МАО и трициклические антидепрессанты были двумя основными "типичными" группами антидепрессантов. Со временем появились данные о новых антидепрессантах, отличающихся от "типичных" (ингибиторов МАО и трициклических).

Возникла необходимость в уточнении классификации препаратов этой группы. Важную роль сыграло установление неоднородности моноаминоксидаз. Оказалось, что существуют два типа этого фермента - МАО типа А и типа Б, различающиеся по субстратам, подвергающимся их действию. МАО типа А ингибирует в основном дезаминирование норадреналина, адреналина, дофамина, серотонина, тирамина, а МАО типа Б - дезаминирование фенилэтиламина и некоторых других аминов. Ингибиторы МАО могут оказывать либо "смешанное" влияние, воздействуя на оба типа фермента, либо избирательно влиять на один тип фермента. Выделяют ингибирование конкурентное и неконкурентное, обратимое и необратимое. Все это может существенно сказываться на фармакологических и лечебных свойствах разных ингибиторов МАО. Ипрониазид и его ближайшие аналоги (другие препараты первого поколения) оказались эффективными антидепрессантами, но в связи с неизбирательностью и необратимостью действия при их применении наблюдались нежелательные побочные эффекты. Невозможным оказалось их использование одновременно с рядом других лекарственных средств (вследствие нарушения их метаболизма). Препараты этой группы полностью разрушают МАО, и для ресинтеза фермента требуется не менее 2 нед. Одним из серьезных побочных явлений при использовании этих препаратов является так называемый «сырный» (вернее тираминовый) синдром. Он выражается в развитии гипертензивных кризов и других осложнений при одновременном применении ипразида и его аналогов с пищевыми продуктами, содержащими тирамин или его предшественник тирозин (сыры, копчености и др.), а также с лекарствами тираминоподобной структуры. Основной причиной этих осложнений является ингибирование ферментативного расщепления тирамина, обладающего прессорной активностью. Эти осложнения и общая высокая токсичность (повреждающее влияние на печень и другие органы) привели к тому, что почти все ингибиторы МАО первого поколения были исключены из номенклатуры лекарственных средств. Ограниченное применение имеет лишь НИАЛАМИД (ниамид, новазид, нуредал). Со временем выяснилось, что существуют средства, оказывающие избирательное ингибирующее действие на МАО типа А или типа Б. Ингибиторы МАО типа А обратимого короткого действия (ТЕТРИНДОЛ, ИНКАЗАН, (метралиндол) БЕФОЛ, МОКЛОБЕМИД (аурорикс)) активно ингибируют дезаминирование нораденалина и серотонина и в меньшей степени - тирамина, что практически исключает опасность развития «сырного» (тираминового) синдрома.

Трициклические антидепрессанты, как правило, ингибируют одновременно обратный нейрональный захват разных нейромедиаторных аминов (норадреналина, дофамина, серотонина). Трициклические антидепрессанты являются препаратами выбора для лечения эндогенных депрессий. ИМИПРАМИН также применяется для лечения недержания мочи. Имипрамин у больных в состоянии депрессии ослабляет чувство страха, апатии, безразличия к окружающим, улучшает настроение, повышает психическую и двигательную активность, обладает “уравновешенным” действием. АМИТРИПТИЛИН проявляет более выраженную седативную активность. Амитриптилин - самый активный антидепрессант при “ажиатированной” депрессии (депрессии, сопровождающейся психомоторным возбуждением).

Вместе с тем имеются антидепрессанты, относительно избирательно ингибирующие захват разных моноаминов. Так, МАПРОТИЛИН (людиомил) является соединением четырехциклической структуры, близким, однако, по строению, особенно по боковой цепи, к трициклическим антидепрессантам. По фармакологическим свойствам тоже мапротилин близок к антидепрессантам этой группы: ослабляет депримирующие эффекты резерпина, усиливает действие фенамина. Является ингибитором обратного захвата моноаминов, но отличается тем, что относительно сильно тормозит обратный захват пресинаптическими нервными окончаниями норадреналина. Он усиливает прессорное действие норадреналина и адреналина, обладает умеренной холинолитической активностью. Ингибирования МАО не вызывает. Мапротилин оказывает антидепрессивное действие, сопровождающееся анксиолитическим и умеренным седативным эффектом. Применяют при различных формах депрессий, включая реактивные, невротические, циклотимические, инволюционные и др. состояния, сопровождающиеся страхом, раздражительностью. Тетрациклические антидепрессанты - ПИРЛИНДОЛ (пиразидол), МАПРОТИЛИН (людиомил) из группы дибензоцикло-октадиенов - избирательно тормозят обратный захват норадреналина в ЦНС, не подавляют (в отличие от ингибиторов МАО) обратный захват серотонина. ПИРЛИНДОЛ проявляет ноотропную активность, улучшает познавательные или когнитивные функции ЦНС. Пиразидол (пирлиндол) является оригинальным отечественным антидепрессивным препаратом. По структуре отличается от других антидепрессантов тем, что является четырехциклическим соединением. Это производное индола, имеющее элементы структурного сходства с серотонином, а также с резерпином и другими конденсированными индольными производными. Пиразидол обладает выраженной антидепрессивной активностью, причем особенностью его действия является сочетание тимолептического эффекта с регулирующим влиянием на ЦНС, выражающимся в активирующем действии у больных с апатическими, анергическими депрессиями и седативном эффекте у больных с ажитированными состояниями. Особенность пиразидола - избирательное кратковременное и полностью обратимое ингибирование МАО типа А. Этим он существенно отличается от неизбирательных - необратимых - ингибиторов МАО.

Антидепрессивное влияние людиомила сопровождается анксиолитическим и умеренным седативным, антигистаминным действием. Показания - возрастные депрессии, реактивные и невротические депрессии, климактерические депрессии, подавленное настроение с элементами раздражительности, депрессия и угнетенное настроение у детей и подростков. Необходим контроль психического и неврологического статуса. Со стороны психического статуса отмечается усталость, вялость, сонливость. Редко возникают нарушение сна и ночные кошмары, в отдельных случаях - шум в ушах, нарушение вкусовых ощущений. Со стороны нервной системы - головная боль, головокружение, редко - судороги, тремор, нарушение речи. Явления, связанные с антихолинергическим действием препаратов - сухость во рту, задержка мочеиспускания. Возможна кожная сыпь, иногда - тошнота, рвота. Со стороны сердечнососудистой системы возникает ортостатическая гипотензия, тахикардия, аритмии, в отдельных случаях - гинекомастия (увеличение молочных желез у мужчин), лакторея (образование и выделение молока), иногда возникает повышение массы тела, редко - выпадение волос или облысение, сексуальные нарушения.

В последнее годы стали уделять большее внимание роли серотонина в механизме действия антидепрессантов. Получены антидепрессанты новых химических групп (ФЛУОКСЕТИН (прозак), ФЛУВОКСАМИН, ТРАЗОДОН (триттико)). Эти препараты являются активными ингибиторами обратного захвата нервными окончаниями серотонина, мало влияют на захват норадреналина и дофамина. Слабо действуют на холинергические и Н 1 - гистаминовые рецепторы. Применяют ингибиторы обратного захвата серотонина (ИОЗС) при разных видах депрессии (особенно при депрессиях, сопровождающихся страхом).

Наряду с антидепрессантами - ингибиторами МАО и трициклическими антидепрессантами в настоящее время известен ряд антидепрессантов, отличающихся от "типичных" как по структуре, так и по механизму действия. Получены антидепрессанты трициклического строения (МИАНСЕРИН (леривон)). Этот «атипичный» антидепрессант не оказывает тормозящего влияния на нейрональный захват нейромедиаторов, также как на активность МАО. Леривон увеличивает высвобождение норадреналина в синаптическую щель вследствие блокады пресинаптических А2-адренорецепторов; блокирует также 5-НТ2-серотониновые рецепторы. Холинолитическими свойствами не обладает. Тимоаналептическое действие сочетается с анксиолитическим и умеренным седативным эффектом. Получены также антидепрессанты бициклического строения и другой химической структуры.

Общее свойство всех антидепрессантов - их тимолептическое действие, т.е. положительное влияние на настроение и общее психическое состояние. Разные антидепрессанты различаются, однако, по сумме фармакологических свойств. Ингибитор МАО НИАЛАМИД оказывает стимулирующее действие. По имеющимся данным, ингибиторы МАО часто более эффективны, чем другие антидепрессанты (трициклические), при «атипичных» депрессиях. Применяют ниаламид в психиатрической практике при депрессивных состояниях различных нозологических форм, сочетающихся с вялостью, заторможенностью, безынициативностью, в том числе при инволюционных, невротических и циклотимических депрессиях. У некоторых других антидепрессантов (имипрамина, ИНКАЗАНА (метралиндол)) тимолептическое действие сочетается со стимулирующим эффектом, а у АМИТРИПТИЛИНА, АЗАФЕНА, ФТОРАЦИЗИНА выражен седативный компонент. Азафен является оригинальным отечественным антидепрессантом трициклической структуры. По фармакологическим свойствам азафен близок к имипрамину, но не обладает холинолитической активностью. Азафен нашел широкое применение при лечении различных депрессий.

Антидепрессанты - избирательные ингибиторы нейронального захвата, блокирующие преимущественно (избирательно) обратный захват серотонина. ФЛУОКСЕТИН, СЕРТАЛИН (стимулон), ФЛУВОКСАМЕН (феварин), ТРАЗОДОН (триттико) проявляют сбалансированное действие на ЦНС без выраженного седативного или стимулирующего эффекта, оказывают меньше побочных действий на сердечнососудистую систему при длительном применении, по сравнению с трициклическими антидепрессантами. Антидепрессанты нашли применение не только в психиатрической практике. Они используются для лечения при хронических болевых синдромов, ряда нейровегетативных и соматических заболеваний, которые иногда можно рассматривать как проявление "маскированных" депрессий.

Некоторые трициклические антидепрессанты (имизин, амитриптилин) в больших дозах и при длительном применении могут оказывать кардиотоксическое действие. Ряд трициклических антидепрессантов (амитриптилин, фторацизин, имипрамин) обладает выраженной холинолитической активностью, что затрудняет их применение у больных с гипертрофией предстательной железы, атонией кишечника и мочевого пузыря, глаукомой, сердечнососудистыми заболеваниями. Кроме того, ингибиторы МАО часто вызывают со стороны ЦНС возбуждение, тремор, ажиотацию, бессонницу, сменяющиеся слабостью, вялостью, сонливостью. Со стороны ЦНС возможна ортостатическая гипотензия, со стороны ЖКТ - тошнота, боли в животе, запоры, М-холинолитическое действие препаратов проявляется сухостью во рту, задержкой мочеиспускания, запорами.