

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ
МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАЦІЇ ТА ФАРМАКОЛОГІЇ**



**ФАРМАКОЛОГІЯ. ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО СТИМУЛЮЮТЬ ФУНКЦІЇ
ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ: АНТИДЕПРЕСАНТИ,
ПСИХОСТИМУЛЯТОРИ, АНАЛЕПТИКИ**

*Конспект лекції
для здобувачів ЗВО III-IV рівнів акредитації
за спеціальністю 222 Медицина*

Укладачі:
А.І. Марченко
Т.В. Волошенюк
М.І. Федоровська

Луцьк 2025

УДК 615.221(07)
Ф24

*Конспект лекції рекомендовано до видання науково-методичною радою
Волинського національного університету імені Лесі Українки
(протокол № 5 від 15.01.2025 р.)*

Рецензенти:

Шуляк Н.С., доктор філософії зі спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, старший викладач кафедри фармацевтичних і хімічних дисциплін КЗВО «Волинській медичний інститут».

Ф24	Лікарські засоби, що стимулюють функції ЦНС: антидепресанти, психостимулятори, аналептики. Конспект лекцій / Укладачі: А.І. Марченко, Т.В. Волошенюк, М.І. Федоровська, Електронний ресурс. 2025. 102 с.
-----	---

Конспект лекції містить огляд фармакологічних властивостей лікарських засобів, що стимулюють функції ЦНС (класифікацію, механізми дії, фармакологічні ефекти, умови застосування, побічні ефекти, протипоказання та застереження). Конспект лекцій призначено для самостійного опрацювання студентами спеціальності 222 Медицина теоретичного матеріалу ОК Фармакологія, під час підготовки до практичних занять з фармакології.

УДК 615.221(07)
©А.І. Марченко, Т.В. Волошенюк, М.І. Федоровська, 2024
Волинський національний університет імені Лесі Українки

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

CERT – зворотнє захоплення серотоніну

СІЗЗС – селективні інгібіторизворотнього захоплення серотоніну

ІМАО – інгібітори моноаміноксидази

МАО – моноаміноксидаза, фермент, що руйнує моноаміни (серотонін зокрема).

ТЦА – трициклічні антидепресанти

ЦНС – центральна нервова система

5-НТ - 5-гідрокситриптамін, серотонін, нейромедіатор, що модулює пізнання, навчання, пам'ять та численні фізіологічні процеси, такі як блювання та звуження судин.

ЗМІСТ

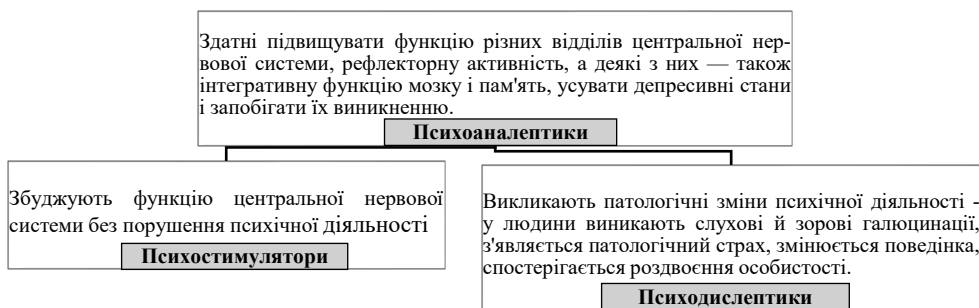
Список умовних скорочень.....	3
1. Засоби, що стимулюють функції ЦНС (психоаналептики)....	5
1.2. Депресія.....	12
1.3. Антидепресанти, характеристика.....	17
Класифікація антидепресантів.....	19
Фармакологічні ефекти антидепресантів.....	21
Покази до використання антидепресантів.....	24
Побічні дії антидепресантів.....	25
Загальні протипокази до використання антидепресантів.....	27
1.4. Характеристика окремих груп антидепресантів.....	32
Модулятори серотоніну (блокатори 5-НТ2).....	32
Гетероциклічні антидепресанти	33
Неселективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну.....	34
Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС).....	34
1.5. Інгібітори моноамінооксидази.....	40
1.6. Психомоторні стимулятори.....	43
Кофеїн бензоат натрію.....	45
1.7. Аналептики.....	53
Класифікація аналептиків	54
Фармакологічні ефекти аналептиків.....	54
Покази до використання аналептиків.....	57
Побічні ефекти аналептиків	57
2. Контрольні питання.....	58
3. Додаток.....	59
4. Список рекомендованої літератури.....	100

1. ЗАСОБИ, ЩО СТИМУЛЮЮТЬ ФУНКЦІЇ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ (ПСИХОАНАЛЕПТИКИ).

Лікарські засоби, що стимулюють функції центральної нервової системи, називають психотропними засобами збуджувальної дії. Вони здатні підвищувати функцію різних відділів центральної нервової системи, рефлекторну активність, а деякі з них - також інтегративну функцію мозку і пам'ять, усувати депресивні стани і запобігати їх виникненню.

Вони поділяються на:

1. Психостимулюючі засоби - збуджують функцію центральної нервової системи без порушення психічної діяльності.
2. Психодислептики - викликають патологічні зміни психічної діяльності - у людини виникають слухові й зорові галюцинації, з'являється патологічний страх, змінюється поведінка, спостерігається роздвоєння особистості. Тому цю групу речовин ще називають галюциногенами, (ЛСД, маріхуана, мескалін та ін.). Механізм їх дії пов'язують з порушенням синтезу, процесів вивільнення та зворотнього захоплення катехоламінів.



Засоби, що стимулюють функцію центральної нервової системи поділяють:

1. ПСИХОСТИМУЛЮЮЧІ ЗАСОБИ:

А) АНТИДЕПРЕСАНТИ:

1. Лікарські засоби, що пригнічують зворотнє захоплення моноамінів нейронами.

1.1. Засоби невідбіркової дії, що блокують захоплення нейронами серотоніну та норадреналіну (**імізін, амітриптилін, азафен, доксерін** (коаксил), **кломіпрамін** (анафраніл), **іміпрамін** (меліпрамін), та ін.).

1.2. Засоби відбіркової дії, що блокують захоплення нейронами серотоніну або норадреналіну:

1.2.а.) блокують захоплення нейронами серотоніну (**флувоксамін** (феварин), **флуоксетин** (продеп), **сертралін** (золофт), **пароксетин** (пароксин), **людіоміл** та ін.);

1.2.б.) блокують захоплення нейронами норадреналіну (**мапротилін**).

1.2.в.) 2. Інгібітори моноамінооксидази (МАО).

2.1. Засоби невідбіркової та необоротної дії — інгібітори МАО-А і МАО-В (**ніаламід**).

2.2. Засоби відбіркової та оборотної дії - інгібітори МАО-А (**піразидол, моклобемід**).

Б) ПСИХОМОТОРНІ СТИМУЛЯТОРИ

1. Похідні пурину (**кофеїн-бензоат натрію**);

2. Похідні фенілалкіламіну (фенамін, **сиднокарб** (мезокарб));

3. Похідні піперидину (меридил).

В) НООТРОПНІ І ГАМК-ЕРГІЧНІ ЗАСОБИ (**пірацетам, аміналон, фенібут, ніцерголін**);

1. Похідні піролідону (**пірацетам** - ноотропіл, етирацетам, **фенотропіл** та ін).
2. Похідні ГАМК (**аміналон** - гамалон, **натрію оксибутират**, **фенібут** (ноофен), **кислота гопантенова** (пантогам), **пікамілон** та ін.).
3. Невропептиди та їх аналоги (, церебролізін, синактен-депо, тироліберин, мелатонін та ін.).
4. Цереброваскулярні засоби (серміон - **ніцерголін**; **вінкамін** - оксибрал, **вінпоцетин** - кавінтон; **вінкапан** - девінкан; стугерон - **цинаризин**; **пентоксифілін** - трентал, агапурин; **ксантинолу нікотинат** - компламін та ін.).
5. Похідні піридоксину (**піритинол** - енцефабол та ін.).
6. Антиоксиданти (мексидол, іонол, берлітійон, кислота нікотинова, токоферолу ацетат та ін.).
7. Препарати інших груп (етимізол, калію оротат, енальбін, церебролізін, актовегін, солкосерил, рослинні препарати - рідкі екстракти, настойки женьшеню, ехінацеї, лимоннику, танакан, мемуплант, антихолінестеразні - галантамін та ін., м-холіноміметики, препарати амінокислот - глутамінова, гліцин та ін.).

Г) АДАПТОГЕНИ (плоди лимоннику, **корінь женьшеня**, екстракт левзеї рідкий, **екстракт родіоли рідкий**, екстракт елеутерококу рідкий, пантокрин).

Д) АКТОПРОТЕКТОРИ (беметіл).

Е) АНАЛЕПТИЧНІ ЗАСОБИ

1. аналептики прямої дії (бемегрид, кофеїн, етимізол);
2. аналептики рефлекторної дії (лобеліну гідрохлорид, цититон, розчин аміаку);
3. аналептики змішаного типу дії (кордіамін, карбоген, камфора, сульфокамфокаїн).

5. ПСИХОДИСЛЕПТИКИ.

ПСИХОТРОПНІ ЗАСОБИ ЗБУДЖУВАЛЬНОЇ ДІЇ (ПСИХОАНАЛЕПТИКИ)

ГЛОСАРІЙ

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

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

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

заборонені наркотичні речовини (амфетаміни, кокаїн).

Ноотропи — засоби, що чинять специфічний позитивний вплив на вищі інтеграційні функції мозку. Вони покращують розумову діяльність, стимулюють пізнавальні функції, навчання і пам'ять, підвищують стійкість мозку до різних ушкоджуючих чинників, у т.ч. до екстремальних навантажень і гіпоксії. Виділяють групу "справжніх" ноотропних препаратів, для яких здатність покращувати мнестичні функції є основною, а іноді і єдиним ефектом, і групу ноотропних препаратів змішаної дії ("нейропротектори"), у яких мнестичний ефект доповнюється, а нерідко і перекривається іншими, не менш значущими проявами дії. Ряд речовин, що відносять до групи ноотропних засобів, має досить широкий спектр фармакологічної активності: противогіпоксичний, анксиолітичний, седативний, протисудомний, міорелаксантний та інші ефекти.

Адаптогени — група препаратів, здатних підвищувати неспецифічний опір організму до широкого спектру шкідливих дій природи. Аналептики на сьогодні, в основному, використовуються при екстремальних станах на догоспітальному рівні. Їх фармакотерапевтична дія проявляється неоднаково і значною мірою залежить від дози, типу вищої нервової діяльності і ряду інших чинників.

Психодислептики - викликають патологічні зміни психічної діяльності - у людини виникають слухові й зорові галюцинації, з'являється патологічний страх, змінюється поведінка, спостерігається роздвоєння особистості.

ПСИХОАНАЛЕПТИКИ, порівняння

Антидепресанти

- Усувають відчуття туги, безнадії (депресію)

Психомоторні стимулятори

- Посилюють психічну та рухову активність, усувають відчуття сонливості, голоду, втоми

Ноотропні і ГАМК-ергічні засоби

- Покращують пам'ять, здатність до навчання

Адаптогени

- Покращують пристосування організму до змін умов зовнішнього середовища, мають загальнотонізуючу дію на основні функції і системи

Актопротектори

- Стимулюють працездатність, покращують опірність організму до несприятливих умов

Аналептичні засоби

- Збільшують глибину та частоту дихання, посилюють серцеву діяльність, підвищують АТ

Порівняння властивостей антидепресантів, психомоторних стимуляторів, ноотропних засобів та аналептиків

	Антидепресанти	Психомоторні стимулятори	Ноотропи	Аналептики
Особливості впливу на ЦНС	Впливають переважно на емоційну сферу	Посилюють психічну, рухову та рефлекторну активність	Впливають на інтегративні процеси в головному мозку	Впливають на життєво-необхідні функції
Ефекти	Усувають відчуття туги, безнадії (депресію)	Посилюють психічну та рухову активність,	Покращують пам'ять, здатність до навчання	Збільшують глибину та частоту дихання,

		усувають відчуття сонливості, голоду, втоми		посилюють серцеву діяльність, підвищують АТ
Покази до застосування	Депресія, субдепресія	Перевтома, сонливість, мігрень, артеріальна гіпотензія	Відставання дітей у розвитку, навчанні, старече недоумство, травми головного мозку, хр. алкогольне отруєння	Зупинка дихання, шок, колапс
Особливість впливу в залежності від стану організму людини	Не впливають на здорових людей	Впливають на здорових людей	Не впливають на здорових людей	Впливають на здорових людей
Швидкість настання ефекту	Через 2 тижні застосування	Через 20-30 хв.	Через 2 місяці застосування	Негайно (до 1 хв.)
Механізм дії	За рахунок зменшення руйнування (пригнічення зворотнього захоплення моноамінів, інгібування MAO) стимулюючих медіаторів ЦНС (серотоніну, норадреналіну) посилюється їх стимулюючий вплив	Блокада пуринових рецепторів ЦНС, конкуренція з аденозином, пригнічення фосфодіестерази і накопичення цАМФ	Посилення засвоєння глюкози, АТФ клітинами мозку (покращення метаболізму ЦНС), розширення судин головного мозку (блокада кальцієвих каналів клітин м'язів судин), покращення кровопостачання ЦНС	Стимуляція дихального та судинорухового центру довгастого мозку

1.2. ДЕПРЕСІЯ

Депресія – це психічний розлад, що характеризується пригніченим настроєм, відчуттям туги, страху, байдужості, безнадійності. Симптоми проявляються тривалий час та не проходять самостійно.

Депресія може виявлятися як проста втома або загальне відчуття погіршення самопочуття. Природно відчувати деяку депресію після смерті друга або родича, після глибокого розчарування в сім'ї або на роботі.

Проте депресія, що продовжується протягом тривалого часу і без серйозної причини, може бути ознакою психічного захворювання, і тоді необхідно звернутися до лікаря.

За походженням розрізняють:

✓ **Екзогенна (психогенна)** або реактивна депресія розвивається внаслідок тяжкої психічної травми, соматичних захворювань, розумово-психічного стомлення, зловживання психотропними засобами;

✓ **Ендогенна** розвивається при психічних та інфекційних захворюваннях головного мозку, на фоні атеросклеротичних змін судин головного мозку

✓ **Інволюційна (пресенильна)** - переважання тривоги, ажитації і різних форм депресивного марення (звинувачення оточуючих, самозвинувачення, самоприпинення, зубожіння власної гідності), спостерігається в літньому і старезному віці.

✓ **Судинна** - розвивається при атеросклерозі судин головного мозку, виявляється дратівливістю, слізною, тривогою, головними болями, зниженням пам'яті.

Субдепресія, також дистимія (грец. δυσθυμία, трансліт. dusthūmía) - хронічний, стійкий розлад настрою, з депресивним спектром. Він не обов'язково є менш тяжким, ніж клінічна депресія. Термін приписують Джеймсу Кочісу в 1970-х роках. Досить часто використовується для опису депресивних розладів у дітей.

Патогенез

При депресивних станах спосерігається зниження норадренергічної та серотонінергічної передачі за рахунок інактивації ферментами (зокрема МАО – моноаміноксидазою) нейромедіаторів - норадреналіну, дофаміну, серотоніну, а також за рахунок блокади відповідних рецепторів.

У патогенезі депресії велике значення має десинхроноз - розузгодження біоритмів. У емоційних центрах лимбической системи і гіпоталамуса знижується вміст моноамінів - **серотоніна і норадреналіну, а також дофаміну.**

Серотонін - нейромедіатор "гарного самопочуття":

- ↑настрою (власне **тимолептичний** ефект)
- контроль за імпульсивними потягами
- статеву поведінку
- ↓рівня агресивності
- полегшення засинання
- регуляція циклів сну
- ↓апетиту
- ↓чутливості до болю

У хворих на депресію порушується нейропластичність структур головного мозку, що

регулюють настрої і інші емоції.

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

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

Депресією страждає 4 - 5 % населення, ризик захворювання протягом життя складає 15 - 20%.

Лише 20% хворих депресією отримують медичну допомогу, 2 % - потребують госпіталізації. Широко поширені масковані і соматизовані форми депресії, при яких переважають соматичні і вегетативні симптоми.

Депресивна симптоматика виникає при маніакально-депресивному психозі, шизофренії, нейроінфекціях, інволюційних розладах, важкій психічній травмі, унаслідок

невдач в родинному житті і на службі, краху життєвих надій (фрустрація), непереборних труднощів.

Депресія характерна також для розумової перевтоми, зловживання нейролептиками, транквілізаторами, хронічного алкоголізму, важких соматичних захворювань (цукровий діабет, інші ендокринні порушення, інфаркт міокарду, серцева недостатність, злоякісна пухлина).

Депресія, що розвивається безпосередньо після інфаркту міокарду, збільшує ризик летального результату в 3,5 рази.

Симптоми депресії:

Депресія проявляється як відчуття глибокої немотивованої **туги** (не менше 2 тижнів незалежно від ситуації), безнадійності, безпорадності, нікчемності. Туга виражається по-різному - від почуття нудьги і смутку до **ангедонії** (неможливості отримувати задоволення), драматичного відчуття безвиході, соціального і психологічного тупика.;

Характерні втрата контролю над собою, низька самооцінка, а також зниження інтересу до необхідних щоденних справ - особистої гігієни, їди, службових і шкільних обов'язків, спілкування з людьми. У хворих з'являється песимізм в оцінці своїх здібностей і майбутнього, виникають думки про власну неповноцінність і нікчемності, ідея провини перед оточуючими; з'являються думки про самогубство і спроби вчинити його; діти, страждаючі депресією, часто нетовариські, агресивні, мають труднощі в школі і невинувато скаржаться на свій фізичний стан.

Для астенodeпресивного синдрому (загальмованості, апатії-анергична депресія) характерні депресія, апатія, інертність, підвищена стомлюваність, погіршення розумової діяльності, рухова загальмованість.

Тривожно-депресивний синдром (тривожна депресія) проявляється депресією на фоні буркотливості, емоційної вибуховості, злоби, страху, напливів тривожних думок з почуттям невизначеною небезпеки, майбутнього нещастя або навіть катастрофи. Можливі панічні атаки. При тривожній депресії високий ризик хронізації перебігу і суїцидальних актів.

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

Симптоми депресії не залежать від віку, вони можуть бути слабо- і сильновираженими, продовжуються від декількох тижнів до багатьох років.

1.3. АНТИДЕПРЕСАНТИ, характеристика

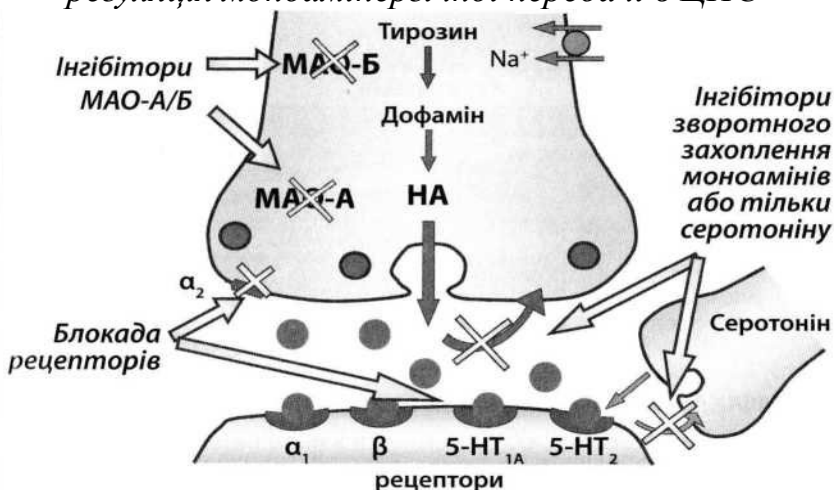
Антидепресанти — це група лікарських засобів, що впливають переважно на **патологічно понижений настрій** (депресивний афект), виводять людину із стану депресії або субдепресії, тобто такого психічного розладу, який характеризується пригніченим настроєм, відчуттям туги, страху, байдужості, безнадійності тощо.

Вони не викликають підвищення настрою у здорових людей.

МЕХАНІЗМ ДІЇ АНТИДЕПРЕСАНТІВ

При депресивних станах спосерігається погіршення проведення нервового імпульсу в синапсах ЦНС внаслідок зниження норадренергічної та серотонінергічної передачі (за рахунок інактивації ферментами (зокрема MAO – моноаміноксидазою) нейромедіаторів - норадреналіну, дофаміну, серотоніну, а також за рахунок блокади відповідних рецепторів).

Механізм антидепресивної дії - потенціювання і регуляція моноамінергічної передачі в ЦНС



Антидепресанти:

- викликають гальмування дії ферментів, що руйнують нейромедіатори в синапсах ЦНС (МАО)
- перешкоджають зворотному захопленню медіаторів синапсами за рахунок чого, збільшують накопичення серотоніну, норадреналіну в мозку
- стимулюють відповідні рецептори, і, в результаті, посилюють мозкову діяльність за рахунок збільшення норадренергічної та серотонінергічної передачі.

КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИДЕПРЕСАНТІВ

Ґрунтується переважно за механізмом дії:

А. препарати, що впливають на рецептори моноамінів (5-НТ₂, норепінефрину, дофаміну) та зворотнє захоплення моноамінів нейронами

I. Модулятори серотоніну (5-НТ Блокатори) - блокують головним чином рецептор 5-НТ₂ і пригнічують зворотнє захоплення 5-НТ і норадреналіну (тразодон, міртазапін).

II. Лікарські засоби, що пригнічують зворотнє захоплення моноамінів (5-НТ і норадреналіну) нейронами:

1. Засоби невибіркової дії, що блокують захоплення нейронами серотоніну і норадреналіну:

а. Гетероциклічні (трициклічні) - (імізін, кломіпрамін, амітриптилін, азафен та ін.).

б. Іншої будови - десвенлафаксин, дулоксетин, левомілнаципран, венлафаксин, вортіоксетин.

2. Засоби вибіркової дії, що блокують зворотнє захоплення нейронами:

а. серотоніну (флувоксамін, флуоксетин, сертралін, пароксетин та ін.);

б. норадреналіну (мапротилін).

III. Інгібітор зворотного захоплення норадреналіну-дофаміну (бупропіон).

Б. Інгібітори моноамінооксидази (МАО).

I. Засоби невибіркової та необоротної дії — інгібітори МАО-А і МАО-В (ніаламід).

II. Засоби вибіркової та оборотної дії — інгібітори МАО-А (піразидол, моклобемід).

КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА КЛІНІЧНИМИ ОСОБЛИВОСТЯМИ

Тимеретики (зі стимулюючою дією) - більшість інгібіторів МАО (*ніаламід, моклобемід*), *іміпрамін, нортриптилін, флуоксетин*, тощо

Седатики (із седативною дією) - *амітриптилін, тразодон, флувоксамін, міансерин*.

Збалансованої дії (двохполюсної, модулюючої) - *піразидол, кломіпрамін, мапротилін, тіанептин, венлафаксин*.



ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ АНТИДЕПРЕСАНІВ

Механізми реалізації фармакологічних властивостей антидепресантів та їх можливі клінічні ефекти

Фармакологічні властивості	Клінічні ефекти
Блокада нейронального захоплення серотоніну (пароксетин > сертралін > кломіпрамін > флувоксамин > флуоксетин > амітриптилін > іміпрамін)	Головні: ослаблення депресивної симптоматики (туги, ангедонії), obsесивно-фобічних переживань, посилення контролю над імпульсивно-компульсивними діями. Придушення агресивної і аутоагресивної (суїцидальної) поведінки, ослаблення потягу до алкоголю і тютюну, зменшення больового синдрому. Побічні: порушення статевої функції у чоловіків, нудота, блювота, діарія, головний біль, анорексія, екстрапірамідні порушення (непосидючість, тремор, дизартрія, гіпертонус), міоклонічні посмикування, гіперрефлексія
Блокада нейронального захоплення норадреналіну (мапротилін > іміпрамін > амітриптилін > кломіпрамін)	Головні: ослаблення депресивної симптоматики (туги, психомоторної загальмованості), тривожно- фобічних розладів (панічних атак, агорафобії). Побічні: тремор, тахікардія, порушення статевої функції у чоловіків
Блокада нейронального захоплення дофаміну (кломіпрамін > венлафаксин)	Головні: протипаркинсонічна дія. Побічні: психомоторна активація (ажитація), посилення психотичної (галюцинаторно-божевільної) симптоматики, зниження ефективності антипсихотичних засобів
Інгібування MAO A (бефол, метраліндол, моклобемід, пірліндол)	Головні: ослаблення депресивної симптоматики, психостимулюючий ефект. Побічні: посилення тривоги, інсомнія, головний біль, нейротоксичність, тіраміновий синдром
Інгібування MAO B	Головні: протипаркинсонічна дія (посилення ефектів леводопи). Побічні: зниження артеріального тиску, порушення функцій печінки
Блокада м-холінорецепторів (амітриптилін > кломіпрамін > іміпрамін > пароксетин)	Головні: протитревожна дія, поліпшення сну. Побічні: порушення пам'яті, сплутаність свідомості або антихолінергічний делірій у літніх людей, розширення зіниць, пригнічення зорової акомодациї, диплопія, сухість у роті, тахікардія, запор, затримка сечовипускання
Блокада H₁-рецепторів (амітриптилін > міансерин > мапротилін > міртазапін)	Головні: протитревожна дія. Побічні: сонливість, сплутаність свідомості, підвищення апетиту і маси тіла, зниження артеріального тиску, посилення депресивної дії етанолу, барбітуратів, антипсихотичних засобів, анксіолітиків
Блокада α-адренорецепторів	Побічні: седативний ефект, сонливість, рефлекторна

(тразодон > амітриптилін > іміпрамін)	тахікардія, ортостатична гіпотензія, запаморочення, рефлекторна тахікардія
Блокада D 2 -рецепторів (кломіпрамін)	Головні: антипсихотична дія (ослаблення галюцинаторно-божевільної симптоматики). Побічні: екстрапірамідні рухові розлади, підвищена секреція пролактину, порушення статевої функції у чоловіків
Блокада 5-НТ 2 –рецепторів (міртазапін > тразодон > миансерин > амітриптилін)	Головні: ослаблення депресивної симптоматики, протитревожний ефект, антидефіцитарна і частково антипсихотична дія у хворих на шизофренію, поліпшення сну без вираженого гіпнотичного ефекту. Побічні: збільшення маси тіла, зниження артеріального тиску, порушення еякуляції
Блокада 5-НТ 3 -рецепторів (міртазапін > кломіпрамін > сертралін > пароксетин > флуоксетин)	Головні: протитревожна і антипсихотична дія, пригнічення нудоти і блювоти, послаблення когнітивних розладів при деменції
Активация опіюїдних рецепторів (циталопрам)	Головні: аналгезія. Побічні: лікарська залежність
Активация М 1 - і М 2 рецепторів мелатоніну (агомелатин)	Головні: нормалізація циркадних ритмів і сну

Основні ефекти:

Під впливом цих препаратів покращується психічна діяльність, настрій, підвищується працездатність – усуваються явища депресії.

Антидепресивна дія деяких препаратів супроводжується:

- **седативним ефектом** (що особливо важливе при призначенні хворим з тривожно-депресивними розладами – наприклад, азафен, **амітриптилін**);
- **психостимулюючим ефектом** (що має особливе значення при лікуванні астенодепресивних, "загальмованих" депресивних станів - наприклад, іміпрамін, інказан, ніаламід);
- анксиолітичним та седативними ефектами - мапротилін;
- ноотропними ефектами - піразидол.

Відповідно до цього їх умовно можна розділити на антидепресанти з активуючою, седативною, і збалансованою дією.

Інші фармакодинамічні ефекти

- власне знеболююча і потенціююча аналгезію дія (в основному ТЦА)
- гіпотермія дія (ТЦА)
- протиблювотна дія (ТЦА)
- гіпотензивна дія (ТЦА, ніаламід)
- анксіолітична дія (*тразодон*)
- ноотропна дія (*піразидол*)
- корекція структури сну (*тразодон* у малих дозах, *агомелатин*)
- сексуальні дисфункції (*тразодон*, *бупропіон*)

Групи антидепресантів по вираженості додаткових властивостей

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

* Лікарські засоби перераховані у порядку зменшення вираженості ефектів.

Викликане антидепресантами підвищення психічної активності (частіше при астенічній депресії) здатне спровокувати суїцидальні спроби.

Тимолептичний ефект виявляється зазвичай через 5-10 днів і більш від початку прийому препарату.

Вважають, що сповільнена дія пояснюється тим, що розвиток антидепресивного ефекту пов'язаний не тільки з накопиченням нейромедіаторів в області нервових закінчень, але також з поступовими адаптаційними змінами в кругообігу нейромедіаторів і в чутливості до них рецепторів мозку.

Проте, слід відзначити, що лікувальний ефект виявляється в різний час при використанні різних антидепресантів. Так, дія деяких нових препаратів (наприклад, тетриндолу) виявляється вже через 2 - 3 дні від початку лікування.

ПОКАЗИ ДО ВИКОРИСТАННЯ АНТИДЕПРЕСАНТІВ.

1. Депресивні стани різного походження (наприклад, циклотимія, дистимія, біполярні розлади настрою, а також в рамках шизофренії, органічних захворювань головного мозку і інших психічних розладів) і характеру (ажитировані, астеничні, іпохондричні і інші депресії);
2. Панічний і obsесивно-компульсивний розлади;
3. Соціальна фобія, нервова анорексія і булімія;
4. Нарколепсія, соматоформні розлади.

ПОБІЧНІ ДІЇ АНТИДЕПРЕСАНТІВ:

- ЦНС: Головний біль, запаморочення, сонливість або безсоння, сплутаність свідомості, дезорієнтація, неспокій, надмірна седация. тимеретики - психічне збудження (інсомнії, марення, галюцинації, ін.); седатики (з алкоголем, депресантами ЦНС) - пригнічення (тривога, нервозність, порушення уваги), СІЗЗС - рухові розлади (акатизія, атаксія, тремор, судоми тощо), анорексія; антероградна амнезія, суїциди, тощо
- Нудота, блювота, закреп, сухість слизових оболонок ротової порожнини і носа
- ССС: Тахікардія або брадикардія. ТЦА - ортостатична гіпотензія (α -адреноблокада), аритмії, ↓ провідності, раптова смерть; тимеретики-ТЦА і особливо ІМАО - адреноміметичні реакції, "сирний" синдром (↑ ЧСС, АТ, аритмії)
- Холінолітичні (сухість в роті, сухість шкіри, мідріаз, седация, обстипація, утруднення сечовипускання тощо) і антигістамінні (седация, ↑ ваги) –ТЦА.
- Токсикоалергічні (гепатити, порушення кровотворення, алергія, шкірні висипи, тощо).
- Сечостатева система (порушення сечовипускання, пріапізм, ↓ лібідо, імпотенція) - СІЗЗС
- Інші (гастроінтестинальні порушення, фотодерматити, алопеція, позіхання тощо) - СІЗЗС
- Синдром "віддачі" - суїциди, особливо у підлітків
- Для деяких препаратів можливий розвиток серотонінового синдрому.

Серотоніновий синдром – потенційно смертельно

небезпечний стан внаслідок підвищеної серотонінергічної активності центральної нервової системи, який зазвичай пов'язаний із лікарською залежністю. Симптоми можуть включати зміну психічного стану, гіпертермію, автономну або нейром'язову гіперактивність. Діагноз ставиться з урахуванням клінічних даних. Лікування має підтримуючий характер.

Серотоніновий синдром може розвинутих при прийомі медикаментозних препаратів, аутоінтоксикації або, найчастіше, при ненавмисній взаємодії двох серотонінергічних препаратів. Цей синдром може розвинутих у пацієнтів будь-якої вікової групи.

У більшості випадків серотоніновий синдром проявляється протягом 24 годин, а зазвичай протягом 6 годин після зміни дози або початку прийому препарату. За своєю тяжкістю прояви можуть значно варіювати. Їх можна згрупувати за такими категоріями:

- Зміна психічного стану: страх, збудження та занепокоєння, здригання, делірії
- Автономна гіперактивність: тахікардія, гіпертензія, гіпертермія, діфоре́з, тремтіння, блювання, діарея
- Нейром'язова гіперактивність: тремор, м'язова гіпертонія або ригідність, міоклонус, гіперрефлексія, клонус (включаючи очний клонус), реакції підошовних розгиначів

Нейром'язова гіперактивність у нижніх кінцівках може бути більш виражена, ніж у верхніх.

Симптоми зазвичай проходять через 24 години, але можуть зберігатися і довше після прийому препаратів із тривалим періодом напіврозпаду або активними

метаболітами (наприклад, інгібітори моноаміноксидази, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну).

ЗАГАЛЬНІ ПРОТИПОКАЗИ ДО ВИКОРИСТАННЯ АНТИДЕПРЕСАНТІВ:

- Вживання антидепресантів з іншим механізмом дії;
- Сильне психомоторне збудження, судомні напади;
- Гострі випадки сплутаної свідомості;
- Захворювання печінки і нирок у стадії декомпенсації;
- Стійка артеріальна гіпотензія, порушення кровообігу;
- Вагітність;
- Індивідуальна непереносимість;
- Застосування антидепресантів різних груп одночасно;
- Застосування антидепресантів з іншими препаратами, що впливають на ЦНС.

Деякі трициклічні антидепресанти (імізін, амітриптилін) у великих дозах і при тривалому застосуванні **можуть мати кардіотоксичну дію**. Їх треба з обережністю призначати хворим із захворюваннями серця.

Ряд трициклічних антидепресантів (амітриптилін, фторацизин, іміпрамін і ін.) володіє вираженою холіноблокуючою активністю, що затруднює їх застосування у хворих з гіпертрофією передміхурової залози, атонією кишечника і сечового міхура, глаукомою, серцево-судинними захворюваннями.

У зв'язку з вираженими побічними явищами більшість антидепресантів - інгібіторів MAO необоротної

дії в медицині не застосовується, разом з тим в практику широко увійшли інгібітори **МАО оборотної дії (піразидол і ін.)**, що відрізняються доброю переносимістю.

Антидепресанти відміняють поступово, поволі знижуючи дозу і кратність прийому до 2-3 разів на тиждень. При різкій відміні препаратів ризик рецидиву зростає на 20-50%. Крім того, можливе виникнення ефекту відміни з вегетативною симптоматикою або зміною напрямку афекту.

ВИБІР АНТИДЕПРЕСАНТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСІЇ

Вибір препарату може визначатись попередньою відповіддю організму на певний антидепресант. В іншому випадку *селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) часто є первинними препаратами для вибіру.*

Хоча різні СІЗЗС є однаково ефективними для типових випадків, певні властивості препаратів роблять їх більш або менш доречними для певних пацієнтів (див. таблицю «Антидепресанти», Додаток).

Якщо один СІЗЗС є неефективним, можна замінити інший СІЗЗС або натомість використати антидепресант іншого класу. *Траніципромін* у дозі від 20 до 30 мг перорально двічі на добу часто є ефективним при депресії, рефрактерній до послідовних випробувань інших антидепресантів; його повинен використовувати лікар, який має досвід застосування інгібіторів моноаміноксидази (ІМАО).

Безсоння, частий побічний ефект СІЗЗС, лікується шляхом зниження дози, введення дози вранці або

додавання низької дози тразодону або іншого седативного антидепресанту перед сном.

Нудота та рідкі випорожнення зазвичай зникають, але пульсуючий головний біль не завжди зникає, що потребує зміни класу препаратів.

При збудженні застосування СІЗЗС слід негайно припинити.

При зниженні лібідо, імпотенції або аноргазмії під час терапії СІЗЗС може допомогти зниження дози або заміна на модулятор серотоніну чи норадреналіну - інгібітор зворотного захоплення дофаміну (*Бупропіон*).

Режим прийому. СІЗЗС, які зазвичай стимулюють багато пацієнтів із депресією, слід приймати вранці.

Прийом усієї дози гетероциклічних антидепресантів перед сном зазвичай робить заспокійливі засоби непотрібними, мінімізує побічні ефекти протягом дня та покращує дотримання режиму лікування.

ІМАО зазвичай приймають вранці та рано після обіду, щоб уникнути надмірної стимуляції.

Правильний вибір залежно від форми і перебігу процесу:

- при *астенодепресивному* синдромі - тимеретики або препарати збалансованої дії.
- при *тривожно-депресивному* - седатики з ТЦА і СІЗЗС.

Правильний підбір доз і схем лікування:

- наявність у ТЦА "*терапевтичного вікна*" поступове ↑ дози, починаючи з мінімальної.
- прийом тимеретиків - вранці, седатиків – увечері.

- поступове ↑ ефекту (при тяжких ендогенних депресіях- через 1,5 міс.)

Терапевтична відповідь при застосуванні більшості класів антидепресантів зазвичай виникає приблизно через 2–3 тижні (іноді вже через 4 дні або через 8 тижнів).

При першому епізоді легкої або помірної депресії антидепресант слід приймати протягом **6 місяців**, а потім поступово знижувати його дозу протягом 2 місяців. Якщо епізод є тяжким або рецидивом, або якщо існує ризик суїциду, дозу, яка викликає повну ремісію, слід продовжувати як підтримуючу терапію.

Комбіноване лікування:

- **ТЦА + ІМАО** або їх швидка зміна *заборонені* (симпатикоадреналові кризи, смерть); перехід із ТЦА на ІМАО - 3-7 днів; з ІМАО на ТЦА - 2-3 тижні.
- **СІЗЗС + ІМАО** провокують "*серотонінові*" кризи (акатизія, тремор, судоми, гіпертермія, кома, смерть).

При психотичній (ендогенній) депресії комбінація антидепресанту та антипсихотичного препарату є більш ефективною, ніж будь-яке застосування окремо. Пацієнти, які одужали від **психотичної депресії**, мають вищий ризик рецидиву, ніж ті, у яких була **непсихотична депресія**, тому профілактичне лікування особливо важливе.

Для запобігання рецидиву зазвичай необхідне продовження терапії антидепресантами протягом 6–12 місяців (до 2 років у пацієнтів віком > 50 років).

Більшість антидепресантів, особливо СІЗЗС, необхідно відміняти слід поступово, (зменшуючи дозу приблизно на 25% на тиждень), а не різко припиняючи

прийом; різке припинення прийому СІЗЗС може призвести до синдрому відміни (нудота, озноб, болі в м'язах, запаморочення, тривожність, дратівливість, безсоння, втома). Вірогідність і ступінь тяжкості відміни препарату у різних випадках зворотно змінюються залежно від періоду напіввиведення СІЗЗС.

Небажане сумісне призначення ТЦА з β -адреноблокаторами, антацидами, Н-гістаміноблокаторами, контрацептивами; ліками, що пригнічують ЦНС, алкоголем тощо; ІМАО і тимеретики - з адреноміметиками, продуктами, що містять тирамін, грейпфрутом (інгібітор мікросомального окиснення печінки).

1.4. ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ ГРУП АНТИДЕПРЕСАНТІВ МОДУЛЯТОРИ СЕРОТОНІНУ (БЛОКАТОРИ 5- НТ₂)

Ці препарати передусім блокують рецептор 5-НТ₂ та інгібують повторне захоплення 5-НТ та норадреналіну. Модулятори серотоніну включають:

- Тразодон
- Міртазапін

Модулятори серотоніну мають антидепресантну та анксиолітичну дію, але не викликають сексуальної дисфункції.

Тразодон викликав приапізм (в 1/1000) і, як блокатор альфа-1-норадренергічних рецепторів, може викликати ортостатичну (постуральну) гіпотензію. Він **дуже седативний**, тому його застосування в дозах, що мають антидепресивний ефект (> 200 мг/добу), обмежене. Найчастіше його приймають у дозах від 50 до 100 мг перед сном **пацієнтам із депресивним безсонням**.

Міртазапін є антагоністом 5-НТ і блокує альфа-2-адренергічні авторецептори, а також рецептори 5-НТ₂ та 5-НТ₃. Результатом є підвищена серотонінергічна функція та підвищена норадренергічна функція **без сексуальної дисфункції або нудоти**. Він не має серцевих побічних ефектів, має мінімальну взаємодію з ферментами печінки, що метаболізують лікарські препарати, і, як правило, добре переноситься, хоча **викликає седативний ефект і збільшення маси тіла**, опосередкований блокадою Н₁ (гістамінових рецепторів).

ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ АНТИДЕПРЕСАНТИ

До цієї групи препаратів належать **трициклічні** (амітриптилін, іміпрамін та їхні другорядні амінні метаболіти нортриптилін та дезипрамін), модифіковані трициклічні та тетрациклічні антидепресанти.

Гетероциклічні антидепресанти збільшують доступність **переважно норадреналіну** і, певною мірою, 5-НТ шляхом блокування зворотного захоплення у синаптичній щілині. Довгострокове застосування пригнічує альфа-1-адренергічні рецептори на постсинаптичній мембрані.

Незважаючи на ефективність, зараз ці препарати рідко застосовуються, оскільки передозування спричиняє токсичність, і вони мають більше побічних ефектів, ніж інші антидепресанти.

Найбільш поширені побічні ефекти гетероциклічних препаратів пов'язані з їх блокуванням мускаринових рецепторів, блокуванням гістаміну та альфа-1-адренолітичним ефектом.

- Багато гетероциклічних препаратів мають **сильні антихолінергічні властивості** і, таким чином, непридатні для пацієнтів похилого віку і пацієнтів з доброякісною гіпертрофією передміхурової залози, глаукомою або хронічними закрепами.
- Усі гетероциклічні препарати, зокрема картротилін і кломіпрамін, знижують порогове значення для судом.

НЕСЕЛЕКТИВНІ ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОГО ЗАХОПЛЕННЯ СЕРОТОНІНУ ТА НОРАДРЕНАЛІНУ

Ці препарати (наприклад, **десвенлафаксин, дулоксетин, левомілнаципран, венлафаксин, вортіоксетин**) мають подвійний 5-НТ і норадреналіновий механізм дії, як і **трициклічні антидепресанти**.

Однак їхня токсичність приблизно відповідає меншій токсичності селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Нудота є найпоширенішою проблемою протягом перших 2 тижнів; при застосуванні високих доз спостерігається незначне дозозалежне підвищення артеріального тиску (АТ).

Симптоми відміни (наприклад, дратівливість, тривога, нудота) часто виникають у разі раптової відміни препарату.

Дулоксетин нагадує венлафаксин щодо ефективності та побічних ефектів.

СЕЛЕКТИВНІ ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОГО ЗАХОПЛЕННЯ СЕРОТОНІНУ (СІЗЗС)

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, СІЗЗС, SERT (Selective serotonin reuptake inhibitors (**SSRIS**))-фармакологічна група препаратів, які використовуються, як для лікування депресії та тривожних розладів, так і деяких інших станів.

Група СІЗЗС включає в себе 6 основних препаратів:

- Флуоксетин (Fluoxetine)
- Флувоксамін (Fluvoxamine)
- Циталопрам (Citalopram)
- Есциталопрам (Escitalopram)

- Пароксетин (Paroxetine)
- Сертралін (Sertraline)

Всі 6 препаратів мають спільну властивість – виражене селективне інгібування зворотного захоплення серотоніну.

МЕХАНІЗМ ДІЇ СІЗЗС. Селективне інгібування зворотного захоплення **5HT**.

Що таке зворотне захоплення **5HT**?

Серотонін (5HT)– нейромедіатор, який зберігається у синаптичних везикулах, вивільняється під час нейротрансмісії в синаптичну щілину, та зв'язується з серотоніновими рецепторами.

В зв'язку з тим, що існує багато типів серотонінових рецепторів які розташовані у різних місцях та виконують багато різноманітних функцій, існує потреба обмежувати дію вивільненого серотоніну.

Для цього є два способи його утилізації.

Перший спосіб – **утилізація 5HT**- вивільнений серотонін руйнується ферментом **моноамінооксидазою (MAO)**.

Другий спосіб – **повторне використання 5HT** – зворотне захоплення трансмембранним 12-доменним серотоніновим транспортером (**SERT**).

Механізм дії транспортеру нагадує натрій-калієвий насос, тільки разом з іонами в середину клітини транспортується і **серотонін**, де він знов запаковується в синаптичні везикули і зберігається для повторного використання.

Власне цей процес і називається зворотним захопленням.

Згідно з моноаміноювою теорією біологічної етіології депресії, депресія виникає внаслідок дефіциту серотоніну в синапсах та зниження рівня його вивільнення.

Що роблять CI33C (SSRI)? Вони блокують роботу SERT, таким чином, затримують серотонін в синапсах і збільшують його концентрацію, компенсуючи таким чином дефіцит серотоніну.

Власне це є головним механізмом дії CI33C (SSRI).

Надалі відбуваються наступні процеси:

1. **Збільшення кількості 5HT_{1A} рецепторів.** Згідно з рецепторною теорією, під час депресії збільшується загальна кількість серотонінових рецепторів. Таким чином, через блокаду SERT збільшується кількість серотоніну в соматодендритних відділах серотонінових нейронів у ядрах шва.

2. **Компенсаторне зменшення кількості (чутливості) 5HT_{1A} рецепторів.** Внаслідок надмірної активація 5HT_{1A} рецепторів клітини згодом відповідають зменшенням їх кількості або зменшенням їх чутливості.

3. **Збільшення утворення серотоніну на фоні зменшення впливу 5HT_{1A} рецепторів.** Зменшується гальмівний вплив 5HT_{1A} рецепторів на клітину, завдяки чому посилюється проходження нервового імпульсу через клітину та збільшується вивільнення серотоніну на аксональних терміналях.

4. **Зменшення проявів побічних дій SSRI.** Зменшенням кількості 5HT рецепторів пояснюється розвиток толерантності до побічних дій SSRI.

Таким чином SSRI:

А. блокують зворотне захоплення серотоніну

Б. Дезінгібують (відновлюють) вивільнення серотоніну.

Фармакологічні ефекти:

- Стимулюють рецептори 5-HT₁, проявляючи антидепресантну та анксиолітичну дію, що є визначальним для лікування депресій;
- Стимулюють рецептори 5-HT₂, які зазвичай викликають тривогу, безсоння та сексуальну дисфункцію;
- Стимулюють акого рецептори 5-HT₃, які часто викликають нудоту та головний біль.

Таким чином, СІЗЗС може парадоксально полегшити та викликати тривогу.

Побічні ефекти

- Деякі пацієнти можуть виглядати **більш збудженими, пригніченими та тривожними** протягом тижня після початку застосування СІЗЗС або збільшення дози, і є небезпека потенційної суїцидальності.
- **Сексуальна дисфункція** (особливо труднощі з досягненням оргазму, але також зниження лібідо та еректильної дисфункції) виникає у однієї третини або більше пацієнтів.
- Деякі СІЗЗС призводять до **збільшення маси тіла**. Інші, особливо флуоксетин, можуть викликати анорексію в перші кілька місяців. СІЗЗС має незначні антихолінергічні, адреналітичні ефекти та ефекти провідності серця.
- **Седація мінімальна** або не існує, але в перші тижні лікування деякі пацієнти зазвичай сплять протягом дня. У деяких пацієнтів виникають рідкі випорожнення або діарея.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами відносно нечаста; однак флуоксетин, пароксетин і флувоксамін

можуть пригнічувати ізоферменти цитохрому Р-450 (СYP450), що може призвести до серйозної взаємодії з іншими лікарськими засобами. Наприклад, ці препарати можуть пригнічувати метаболізм певних бета-блокаторів, у тому числі пропранололу та метопрололу, що потенційно може призвести до гіпотензії та брадикардії.

Симптоми відміни (наприклад, дратівливість, тривога, нудота) можуть виникати, якщо прийом препарату різко припиняється; такі ефекти при застосуванні флуоксетину є менш вірогідними.

Протипоказання. **Взаємне застосування з інгібіторами МАО**, підвищена чутливість до препарату; епілепсія, судомні стани в анамнезі, суїцидальні думки.

МЕЛАТОНЕРГІЧНИЙ АНТИДЕПРЕСАНТ

Агомелатин є агоністом мелатонергічного (MT1/MT2) та антагоністом рецептора 5-HT_{2C}. Він використовується для лікування великих депресивних епізодів.

Агомелатин має менше побічних ефектів, ніж більшість антидепресантів, і **не викликає денної седації, безсоння, збільшення маси тіла або сексуальної дисфункції**. Він не викликає звикання і не викликає симптомів відміни. Може викликати головний біль, нудоту та діарею. Він також може підвищувати рівні ферментів печінки, і ці рівні слід вимірювати до початку терапії та кожні 6 тижнів після цього. Він **протипоказаний пацієнтам із порушенням функції печінки**.

Агомелатин приймають перед сном у дозі 25 мг.

ІНГІБІТОР ЗВОРОТНОГО ЗАХОПЛЕННЯ НОРАДРЕНАЛІНУ-ДОФАМІНУ

Механізми, які не до кінця розуміють, дають змогу цьому класу препаратів позитивно впливати на дофамінергічну та норадренергічну функцію та **не впливати на систему 5-НТ.**

Наразі **Бупропіон** є єдиним препаратом цього класу. Це може допомогти пацієнтам із депресією та супутнім **синдромом дефіциту уваги/гіперактивності** або порушеннями внаслідок вживання кокаїну, а також **тим, хто намагається відмовитися від куріння.** Бупропіон викликає гіпертензію у дуже невеликої кількості пацієнтів, але не має іншого впливу на серцево-судинну систему. Бупропіон може викликати судоми у 0,4% пацієнтів, які приймають дози > 150 мг тричі на добу (або > 200 мг у формі з уповільненим вивільненням [SR] двічі на добу, або > 450 мг у формі з подовженим вивільненням [XR] один раз на добу). У пацієнтів із булімією ризик загострення підвищений. Бупропіон не має сексуальних побічних ефектів і незначно взаємодіє з супутніми препаратами, хоча він пригнічує печінковий фермент CYP2D6.

1.5. ІНГІБІТОРИ МОНОАМІНООКСИДАЗИ

Інгібітори моноамінооксидази є першими антидепресантами з доказаною ефективністю. Їх антидепресивні властивості були відкриті випадково, коли було помічено що дія протитуберкульозного препарату **іпроніазиду (iproniazid)** позитивно впливає на коморбідні симптоми депресії під час лікування туберкульозу.

Більшість інгібіторів МАО, такі як **фенелзін (phenelzine)**, **транілципромін (tranylcypromine)** та **ізокарбоксазид (isocarboxazid)** є незворотними інгібіторами, тобто активність ферменту буде відновлена тільки після того, як будуть синтезовані нові молекули, приблизно через 2-3 тижні.

Амфетамін є слабким та зворотнім інгібітором МАО, тому деякі ІМАО мають властивості подібні до амфетаміну. Наприклад транілципромін (tranylcypromine) має хімічну структуру подібну до амфетаміну, тому крім властивостей інгібітору МАО, має амфетаміноподібну властивість впливати на вивільнення дофаміну.

Інший інгібітор МАО **селегілін (selegilin)** не має властивостей амфетаміну, але він метаболізується у амфетамін та метамфетамін. Таким чином існує механістичний зв'язок між деякими ІМАО та амфетаміноподібним впливом на вивільнення дофаміну. Тому не є дивним що амфетамін може бути агентом аугментації для посилення дії ІМАО у резистентних пацієнтів.

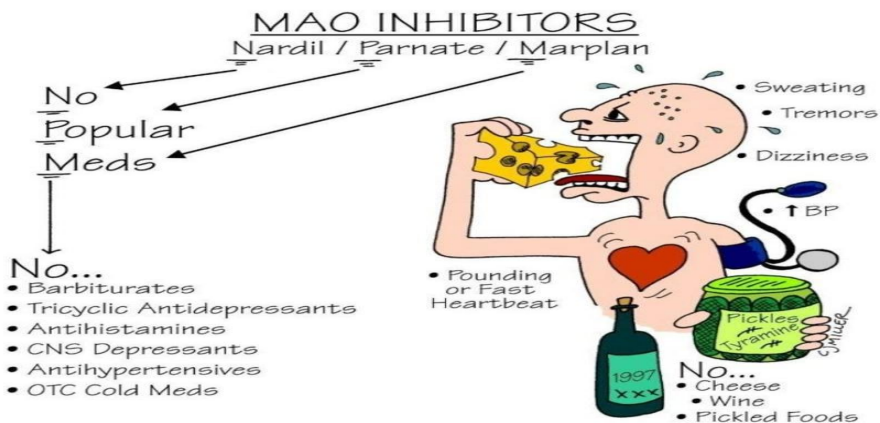
Субтипи МАО. Існує два субтипи МАО: **МАО-А та МАО-В.** Форма А переважно метаболізує моноаміни які тісно пов'язані з механізмом розвитку депресії (серотонін

на норепінефрин), форма В метаболізує дещо інші аміни, такі як фенілетіламін (phenylethylamine).

Головне показання до застосування ІМАО згідно інструкції – депресії резистентні до ТЦА. Враховуючи те, що на сьогоднішній день доступна велика кількість більш безпечних препаратів, ІМАО застосовують після декількох невдалих курсів лікування антидепресантами. Але у багатьох пацієнтів ІМАО виявляються набагато ефективнішими ніж інші класи антидепресантів.

Одночасне призначення інгібіторів МАО-А і МАО-В призводить до збільшення кількості дофаміну, так само, як серотоніну та норепінефрину. Теоретично, це може призвести до більш вираженого антидепресивного ефекту. Таким чином, комбінація інгібіторів МАО-А і МАО-В може бути однією з тактик подолання резистентності.

Побічні ефекти. До частих побічних ефектів ІМАО належать еректильна дисфункція (найменш часто при застосуванні транілципроміну), тривожність, нудота, запаморочення, безсоння, набряк педалі та збільшення маси тіла.



Застереження. ІМАО не слід застосовувати разом з іншими класами антидепресантів, і між застосуванням окремих класів препаратів повинно минути принаймні 2 тижні (5 тижнів застосування флуоксетину, який має тривалий період напіввиведення).

ІМАО, що застосовуються разом із антидепресантами, які впливають на систему 5-НТ (наприклад, СИЗС), може викликати серотоніновий синдром (стан, що потенційно загрожує життю, при якому у пацієнтів можуть спостерігатися зміни психічного стану, гіпертермія та вегетативно-м'язова гіперактивність).

Пацієнти, які приймають ІМАО та які також потребують антиастматичних або протиалергенних препаратів, місцевого анестетика або загального анестетика, повинні лікуватися психіатром плюс терапевтом, стоматологом або анестезіологом, який має досвід роботи з нейропсихофармакологією.

Слід обмежити **вживання** квасолі, вершків, сирів, кави, пива, вина, копченостей, риби, ковбаси та інших **продукти, які містять моноаміни (тирамін) – можливі** артеріальна гіпертензія, блювання, пітливість, підвищення температури, головний біль.

1.6. ПСИХОМОТОРНІ СТИМУЛЯТОРИ

Психомоторні стимулятори - це засоби, що підвищують фізичну й розумову працездатність, настрій, зменшують відчуття втоми, голоду і спраги, сонливість і негативні емоційні переживання, як у хворих, так і у здорових людей.

МЕХАНІЗМ ПСИХОСТИМУЛЮЮЧОЇ ДІЇ полягає у блокаді фосфодіестерази тканин мозку, накопиченні цАМФ та стимуляції глікогенолізу, тобто посиленні утилізації мозком власних «енергетичних носіїв».

Певне значення має антагонізм з **аденозином** (конкуренція за рецептори).

Аденозин пригнічує функцію центральної нервової системи.

КЛАСИФІКАЦІЯ ПСИХОМОТОРНИХ СТИМУЛЯТОРІВ

Їх класифікують за хімічною будовою:

1. Похідні пурину (**кофеїн-бензоат натрію**);
2. Похідні фенілалкіламіну (фенамін, **сиднокарб** (мезокарб));
3. Похідні піперидину (меридил).

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ПСИХОМОТОРНИХ СТИМУЛЯТОРІВ

Ці препарати покращують умовнорефлекторну діяльність організму, прискорюють проведення збудження у невронах, підвищують процеси сумації, іррадіації імпульсів у центральній нервовій системі тощо.

Стимулюючий вплив препаратів на центральну нервову систему, зокрема на центри довгастого мозку,

розвивається швидко, підвищується стійкість до фізичного навантаження.

Препарати цієї групи зменшують гальмівні процеси.

ПОКАЗИ ДО ВИКОРИСТАННЯ ПСИХОМОТОРНИХ СТИМУЛЯТОРІВ. Психомоторні стимулятори використовуються для стимуляції психічної діяльності під час стомлення, мігрені, артеріальної гіпотензії, для покращення стійкості до фізичного навантаження.

Здатність кофеїну та інших психостимуляторів активувати психічну діяльність використовується при, так званих, субдепресіях, що супроводжують неврози.

Усунути патологічну депресію, яка спостерігається при психічних захворюваннях, вони не можуть.

Застосовують при інфекціях та інтоксикаціях, при яких спостерігається пригнічення ЦНС і серцево-судинної системи (отруєння барбітуратами, іншими засобами, що пригнічують ЦНС).

Не мають пробуджувального ефекту при передозуванні барбітуратами, опіатами, алкоголем!!!

При гострому алкогольному отруєнні кофеїн використовується з метою отримання ефекту функціонального антогонізму – посилення стимулюючого впливу ЦНС на життєвонеобхідні процеси (аналептична дія).

ПОБІЧНА ДІЯ ПСИХОМОТОРНИХ СТИМУЛЯТОРІВ:

1. Неспокій;
2. Збудження;
3. Інсомнія;

4. Тахікардія;
5. Серцева аритмія;
6. Синдром рикошету – виснаження ЦНС, сонливість, втрата уваги, загальмованість;
7. за тривалого застосування розвивається звикання, абстинентний синдром, може виникнути *психічна залежність*.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

СТИМУЛЯТОРІВ:

ПСИХОМОТОРНИХ

1. артеріальна гіпертензія
2. вживання інших препаратів, що стимулюють ЦНС
3. інсомнія, неспокій

КОФЕЇН - Coffeinum є типовим представником психомоторних стимуляторів, належить до **похідних пурину**, або ксантину (1, 3, 5-триметилксантин).

Кофеїн є алкалоїдом, що міститься в листі чаю (*Theasinensis*), насінні кави (*Coffeaarabica*), горіхах кола (*Colaacuminata*) та інших рослин.

Форма випуску. Кофеїн випускається в порошку і входить до складу таблеток "Аскофен", "Кофетамін", "Новомігрофен", "Пірамеїн", "Піркофен", "Цитрамон" тощо.

КОФЕЇН БЕНЗОАТ НАТРІЮ (Coffeinum-natriibenzoas) - легко розчинна сіль кофеїну. Випускається в порошку, таблетках по 0,075 г (для дітей) і по 0,1 і 0,2 г (для дорослих), а також в ампулах по 1 і 2 мл 10 % і 20 % розчину.

Фармакокінетика: кофеїн у вигляді водорозчинних солей добре абсорбується в кишках.

Фармакодинаміка: кофеїн має психостимулюючий та аналептичний ефекти, впливає на серцеву діяльність, судинний тонус, секрецію шлунку, картину крові.

Фармакологічні властивості Кофеїну-Бензоату натрію розділяють на центральні та периферичні.

Центральні ефекти, у свою чергу, розділяють на психостимулювальні та аналептичні:

- **Психостимулювальна дія препарату.** Під впливом Кофеїну-Бензоату натрію підвищується психічна діяльність, розумова та фізична працездатність.

Механізм психостимулюючої дії полягає у його:

- антагонізмі з аденозином на пуринаргічні (аденозинні) A-1 і A-2 рецептори в ЦНС (аденозин пригнічує функцію центральної нервової системи) – конкурентний антагонізм, блокада аденозинових рецепторів.

- Також кофеїн блокує фосфодіестеразу тканин мозку, сприяє накопиченню цАМФ та стимуляції глікогенолізу.

Психостимулювальний ефект прямо залежить від дози. Малі дози стимулюють функції ЦНС, більші – пригнічують (за рахунок виснаження нервових клітин).

- **Аналептична дія препарату.**

Під впливом Кофеїну-Бензоату натрію спостерігається збільшення частоти та об'єму вдиху.

Механізм аналептичної Кофеїну-Бензоату натрію полягає у його стимулюючому впливі на дихальний і гемодинамічний центри довгастого мозку.

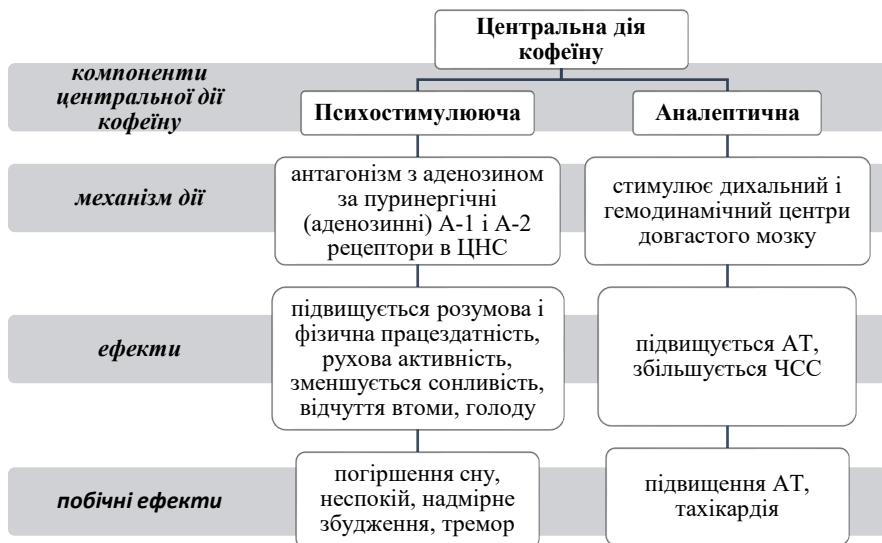
Крім того, кофеїн збуджує центри блукаючого нерва. У великих дозах кофеїн посилює рефлекси спинного

мозку внаслідок полегшення міжневронної передачі імпульсів.

Частіше спостерігається підвищення частоти й поглиблення дихання, але вплив на центри блукаючого нерва може змінити цей ефект.

Під впливом кофеїну:

- стимулюється психічна діяльність
- підвищується розумова і фізична працездатність
- підвищується рухова активність
- скорочується тривалість відповіді на зовнішні подразнення.



Суттєве значення для фармакодинаміки кофеїну мають дози та тип вищої нервової діяльності (для слабого типу потрібні малі дози кофеїну, для сильного - більші).

Призначення кофеїну у великих дозах особам із слабким типом вищої нервової діяльності може призвести

до виникнення нервово-психічних розладів у зв'язку з виснаженням нервових клітин кори головного мозку.

В осіб із сильним типом вищої нервової діяльності психостимулюючий ефект розвивається лише за умови призначення кофеїну у відносно великих дозах, а в осіб слабого типу - в малих дозах.

Але, в загальному - кофеїн у малих дозах спричиняє переважно стимулюючий вплив, у великих — пригнічувальний (внаслідок виснаження енеогетичних запсаїв нервових клітин).

Периферичні ефекти кофеїн бензоату натрію не однозначні та пов'язані з його дозою та рівнем впливу на судинне русло та міокард. Коронарний кровотік спочатку підсилюється, а потім знижується, збільшується нирковий кровотік, звужуються судини черевної порожнини, шкіри.

Під впливом Кофеїну-Бензоату натрію пригнічується центральний кровообіг і знижується тиск цереброспінальної рідини, чим пояснюється його ефективність при мігрені. Дія препарату на серце не однозначна. У малих дозах він спричиняє позитивний інотропний ефект. У підвищених дозах – позитивний хронотропний ефект. У деяких людей може спричинити тахікардію та навіть аритмію.

Вплив на серцеву діяльність.

1. Прямий вплив кофеїну на серце (периферична дія) проявляється **зростанням сили і частоти серцевих скорочень**
2. Під впливом препарату збуджуються ядра блукаючого нерва (центральна дія), що **спричинює брадикардію.**

3. У великих дозах кофеїн викликає тахікардію, іноді аритмію.

4. Збільшення хвилинного об'єму крові (серцевого викиду)

5. Підвищення сили скоротливості міокарда сприяє збільшенню хвилинного об'єму крові і зумовлює зниження центрального венозного тиску.

6. У здорових осіб зниження венозного тиску маскує кардіостимулюючий ефект, що викликає зменшення хвилинного об'єму крові.

Сумарний ефект залежатиме від того, який компонент переважає вплив на блукаючий нерв, чи безпосередньо на серце.

Вплив на судинний тонус.

Центральний і периферичний компоненти дії кофеїну спостерігаються також відносно судинного тону, коли кофеїн стимулює судиноруховий центр, тонус судин підвищується.

Безпосередній спазмолітичний вплив кофеїну на гладкі м'язи стінки судин деяких органів викликає зниження їхнього тону, що зменшує навантаження на міокард.

Однак судинорозширювальний вплив є короткочасним, тому препарат не застосовують при захворюваннях периферичних судин.

Кофеїн вибірково впливає на різні судинні ділянки:

1. розширює в'язові судини (особливо коли підвищений хвилинний об'єм крові, що прискорює в'язовий кровообіг), судини нирок, посмугованих м'язів

2. звужує судини черевної порожнини, шкіри.

3. судини мозку кофеїн спочатку розширює, потім дещо тонізує.
4. центральний кровообіг і тиск цереброспінальної рідини знижується. Це пояснює *ефективність кофеїну у випадках мігрені*.
5. Ксантини розширюють легеневі артеріоли, знижуючи тиск у легеневій артерії.
6. При артеріальній гіпотензії кофеїн підвищує (нормалізує) артеріальний тиск.
7. Поєднане розширення периферичних судин і збільшення хвилинного об'єму крові зумовлює підвищення пульсового тиску, кровообігу, поліпшення гемодинаміки.

Сумарний ефект, знову ж таки, залежатиме від переважання того чи іншого компонента. Разом з тим, в умовах патології, яка супроводжується різким зниженням артеріального тиску, зокрема при шоккових, колаптоїдних станах, центральний вплив кофеїну на судини переважає.

Це призводить до зростання артеріального тиску. У здорової людини, не дивлячись на переважання прямого впливу препарату на судини, артеріальний тиск не знижується завдяки підсиленій роботі серця.

Під впливом кофеїну підвищується секреція залоз шлунка (збільшується кислотність шлункового соку і вміст пепсину в ньому).

Кофеїн підвищує діурез, що є наслідком поліпшення ниркової гемодинаміки і пригнічення реабсорбції Na^+ й води в ниркових каналцях.

Під впливом кофеїну підвищується загальний обмін, потреба в кисні, прискорюється глікогенноліз, ліполіз, виникає гіперглікемія.

Ж. У великих дозах кофеїн викликає вивільнення адреналіну з мозкового шару надниркових залоз.

Кофеїн знижує агрегацію тромбоцитів, стимулює процеси дозрівання лімфоцитів, тимоцитів.

Показання:

1. Кофеїн застосовують для стимуляції психічної діяльності під час стомлення, мігрені, артеріальної гіпотензії.
2. Кофеїн входить до складу комбінованих препаратів, частіше у поєднанні з ненаркотичними анальгетиками («Цитрамон», «Аскофен» та ін.).
3. Здатність кофеїну та інших психостимуляторів активувати психічну діяльність використовується **при, так званих, субдепресіях, що супроводжують неврози.** Усунути патологічну депресію, яка спостерігається при психічних захворюваннях, вони не можуть.
4. застосовують при інфекціях та інтоксикаціях, при яких спостерігається пригнічення ЦНС і серцево-судинної системи.

Побічна дія:

- нудота
- блювання
- неспокій
- збудження
- інсомнія
- тахікардія
- серцева аритмія;
- за тривалого застосування розвивається звикання, може виникнути *психічна залежність (теїзм)*.

Протипокази:

- артеріальна гіпертензія
- атеросклероз
- глаукома.

Ефекти метилксантинів (кофеїн, теофілін) аденозину

Напрям дії	Похідні метилксантину	Аденозин
Центральна нервова система	Збудження	Пригнічення
Вивільнення катехоламінів	Підвищення	Зниження
Частота і сила скорочень серця	Підвищення	Зниження
Нирковий кровообіг, виділення реніну	Підвищення	Зниження
Вивільнення гістаміну з базофільних гранулоцитів сполучної тканини (тучних клітин)	Зменшення	Підвищення
Ліполіз жирової тканини	Підвищення	Зниження

1.7. АНАЛЕПТИКИ

Аналептики (грец. *analepticos* — той що відновлює, піднімає, підкріплює) є стимуляторами центральної нервової системи загальної дії, які в терапевтичних дозах відновлюють ослаблену функцію життєво важливих центрів довгастого мозку, тобто дихального і судинорухового.

АНАЛЕПТИКИ (СТИМУЛЯТОРИ ДИХАННЯ)

Частота і глибина дихання регулюються дихальним центром довгастого мозку.

Діяльність серцево-судинної системи регулюються судинно-руховим центром довгастого мозку.

У випадках пригнічення дихання легкого і середнього ступеня призначають **стимулятори дихання (аналептики)**. Їх стимулююча дія зумовлена підвищенням збудливості нейронів, поліпшенням функції рефлекторного апарату, скороченням латентного періоду і посиленням рефлекторних відповідей різних відділів центральної нервової системи.

У випадках пригнічення серцевої діяльності (пониження АТ, ЧСС, відповідно серцевого викиду) аналептики призначають з метою відновлення серцевої діяльності, компенсації пониженого АТ.

Аналептики збуджують усі рівні ЦНС, при підвищенні дози викликають генералізацію процесів збудження і судоми («судомні отрути»), виявляють «пробуджувальний» ефект при наркозі.

КЛАСИФІКАЦІЯ АНАЛЕПТИКІВ:

За переважним впливом на певну ділянку центральної нервової системи:

1. кору великого мозку (кофеїн);
2. довгастий мозок (етимізол, кордіамін, камфора, сульфокамфокаїн, бемеград, карбоген);.
3. спинний мозок (стрихніну нітрат).

За типом дії:

1. аналептики прямої дії (бемеград, кофеїн, етимізол);
2. аналептики рефлекторної дії (лобеліну гідрохлорид, цититон, розчин аміаку);
3. аналептики змішаного типу дії (кордіамін, карбоген, камфора, сульфокамфокаїн).

Аналептики **прямої і змішаної дії безпосередньо збуджують дихальний центр і судинноруховий центр і** тому зменшують вплив лікарських засобів, які пригнічують їх активність при легких ступенях отруєння (зупинка дихання, колапс).

При важких отруєннях речовинами, що пригнічують дихальний центр, стимулятори дихання протипоказані, тому що дихання не відновлюється, а потреба в кисні зростає. Тоді застосовують апарат штучного дихання.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ АНАЛЕПТИКІВ

Збудження центру дихання під впливом аналептичних засобів зумовлює:

- збільшення легеневої вентиляції та газообміну
- підвищення вмісту кисню в крові
- зменшення вуглекислоти в крові
- збільшення надходження кисню до тканин

- виведення продуктів метаболізму
- стимулюючі окисних процесів і відновлення кислотно-основної рівноваги організму.

Одночасно збуджується судиноруховий центр, що викликає:

- підвищення периферичного опору судин
- підвищення артеріального тиску
- поліпшення гемодинаміки.
- Деякі аналептичні засоби (кофеїн, камфора) мають також пряму стимулюючу дію на серце.

Зазначені ефекти виявляються головним чином в умовах пригнічення дихання і функції серця.

Призначаючи стимулятори дихання, слід враховувати, що різниця між дозами, які збуджують дихання, і такими, що викликають судоми, відносно невелика.

Під впливом аналептичних засобів зростає споживання кисню головним мозком та іншими органами, відновлюється обмін речовин, покращується діяльність мозку.

За характером впливу на ЦНС аналептики є антагоністами наркозних засобів.

Але відновити тонус життєво важливих центрів мозку при передозуванні засобів пригнічуючої дії можна лише за умови використання аналептиків у дозах, які в декілька разів перевищують середньотерапевтичні.

Однак, при дуже важкому пригніченні ЦНС наркозними чи снодійними засобами це може поглибити гіпоксію головного мозку і спровокувати судоми.

Особливо небезпечним у цьому відношенні є

бемегрид.

Маючи спільні фармакологічні властивості, стимулятори дихання відрізняються один від одного за деякими параметрами фармакодинаміки і фармакокінетики.

Скоротливість міокарда підвищують кофеїн, камфора та її водорозчинний препарат сульфокамфокаїн.

Камфора поліпшує легеневий кровообіг і альвеолярну вентиляцію, при місцевій дії на шкіру виявляє подразнювальний, протизапальний і помірний антисептичний ефекти. Кардіотонічний ефект камфори не супроводжується значним підвищенням потреби міокарда в кисні.

Кофеїн зумовлює психостимулювальний ефект та залежність від ЛЗ; збільшує потребу серця в кисні; розширює судини головного мозку, скелетних м'язів, серця, нирок; підвищує секрецію шлункового соку, збільшує діурез, гальмує агрегацію тромбоцитів.

Етимізол відрізняється від інших аналептиків відсутністю судомного ефекту, наявністю гіпноседативної, бронходилативної, протизапальної та протиалергічної дії, здатністю підсилювати синтез сурфактанта в легенях.

У клініці особливо важливий вплив аналептиків на дихальний центр (підвищення збудливості, чутливості до CO_2 і аферентних нервових імпульсів, що викликає прискорення і поглиблення дихання), а також на судиноруховий центр (підвищення тону судин і АТ).

Вибір препарату залежить від причини пригнічення дихального центру і характеру порушень дихання.

Призначаючи стимулятори дихання, слід враховувати, що різниця між дозами, які збуджують дихання, і такими, що викликають судоми, відносно невелика.

ПОКАЗИ ДО ВИКОРИСТАННЯ АНАЛЕПТИКІВ

1. підтримка дихання в разі отруєння снодійними легкого ступеня, передозуванні наркотичних анальгетиків, засобів для наркозу, спирту етилового
2. застосовуються для попередження зупинки дихання та попередження зниження артеріального тиску при наркозі
3. можуть бути (в нормі не використовуються!) використанні (у надвеликих дозах) для прискорення пробудження при наркозі тощо.
4. для стимуляції життєво важливих функцій у випадку їх пригнічення при шоку будь-якої етіології, асфіксії, за винятком зумовленої механічними факторами

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ АНАЛЕПТИКІВ Аналептичні засоби можуть в токсичних дозах викликати судоми. Причому, судоми, що виникають внаслідок збудження головного мозку, мають клонічний характер (викликані бемегридом, камфорою, кордіаміном), а спинного мозку - тетанічний характер (викликані стрихніном).

2. КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Що таке депресія, її види?
2. Антидепресанти, характеристика, класифікація?
3. Фармакологічні ефекти антидепресантів.
4. Покази до використання та побічні дії антидепресантів?
5. Загальні протипокази до використання антидепресантів?
6. Характеристика модуляторів серотоніну?
7. Характеристика гетероциклічних антидепресантів?
8. Характеристика неселективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну?
9. Характеристика селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)?
10. Характеристика інгібіторів моноамінооксидази?
11. Психомоторні стимулятори, кофеїн бензоат натрію?
12. Аналептики, їх класифікація, фармакологічні ефекти?
13. Покази до використання, побічні ефекти аналептиків?

3. ДОДАТОК

Антидересанти, порівняння

Клас препаратів	Специфічний лікарський препарат	Окремі застереження*
Селективні зворотного серотоніну (СІЗС)	інгібітори захоплення	Можуть викликати симптоми відміни† у разі раптового припинення лікування (менш ймовірно при застосуванні флуоксетину) Вживання СІЗС може призвести до збільшення ваги (найбільшого у пароксетину)
Циталопрам		Менша ймовірність взаємодії між лікарськими препаратами, оскільки він менше впливає на ізоферменти CYP450 Ризик подовження інтервалу QT, що обмежує дози до ≤ 40 мг/добу
Есциталопрам		Менша ймовірність взаємодії між лікарськими препаратами, оскільки він менше впливає на ізоферменти CYP450
Флуоксетин		Має дуже тривалий період напіввиведення Менша ймовірність виникнення симптомів відміни† Єдиний антидепресант, який є ефективним у дітей
Флувоксамін		Можє викликати клінічно значуще підвищення рівнів теофіліну, варфарину і клозапіну в крові Має потенціал взаємодії між його активними метаболітами та НСА, карбамазепіном, антипсихотичними препаратами або протиаритмічними препаратами типу 1С Профіль CYP450 подібний до профілю флуоксетину
Пароксетин		Має потенціал взаємодії між його активними метаболітами та НСА, карбамазепіном, антипсихотичними препаратами або протиаритмічними препаратами типу 1С Профіль CYP450 подібний до профілю флуоксетину
Сертралін		З усіх СІЗС частота рідких випорожнень найвища.
Вілазодон		Можє підвищувати ризик кровотечі, якщо приймається разом з аспірином, іншими НПЗП або іншими препаратами, які впливають на згортання крові Не слід припиняти раптово; слід поступово знижувати дозу
Модулятори серотоніну (блокатори 5-HT₂)		Спричиняє симптоми відміни† у разі раптового припинення лікування
Міртазапін		Спричиняє збільшення маси тіла та седацію Має менше побічних ефектів з боку статевої функції, ніж СІЗС і ІЗСН
Тразодон		Можє викликати приапізм і седацію Можє викликати ортостатичну гіпотензію
Інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (ІЗСН)		—
Десвенлафаксин		Можє підвищувати АТ або ЧСС (слід контролювати АТ перед початком лікування, а також контролювати АТ і ЧСС під час лікування)
Дулоксетин		Невелике дозозалежне підвищення систолічного та діастолічного АТ Можє викликати незначну затримку сечовипускання у чоловіків Менша ймовірність взаємодії між лікарськими препаратами, оскільки він менше впливає на ізоферменти CYP450

Левомілнаципран	Може підвищувати АТ або ЧСС (слід контролювати АТ перед початком лікування, а також контролювати АТ і ЧСС під час лікування) Може підвищувати ризик кровотечі, якщо приймається разом з аспірином, іншими НПЗП або антикоагулянтами Може викликати уповільнення або затримку сечовипускання (у разі призначення пацієнтам з обструктивними розладами сечовипускання потрібна обережність; при появі симптомів слід відмінити препарат)
Венлафаксин	Невелике дозозалежне підвищення діастолічного АТ Подвійний ефект норадреналіну та відновлення 5-НТ при дозі приблизно 150 мг У рідкісних випадках підвищення систолічного АТ (не залежно від дози) У разі припинення його слід поступово знижувати Менша ймовірність взаємодії між лікарськими препаратами, оскільки він менше впливає на ізоферменти CYP450
Вортиоксетин	Може підвищувати ризик кровотечі, якщо приймається разом з аспірином, іншими НПЗП або іншими лікарськими препаратами, які впливають на згортання крові або кровотечу
Інгібітор зворотного захоплення норадреналіну-дофаміну	—
Бупропіон	Протипоказано пацієнтам, у яких булімія. Може взаємодіяти з НСА, збільшуючи ризик нападів Може спричинити дозозалежну втрату пам'яті
Гетероциклічні препарати	Протипоказані пацієнтам із ішемічною хворобою серця, певними аритміями, глаукомою з закриттям кута, доброякісною гіперплазією передміхурової залози або грижею стравоходу Може викликати ортостатичну гіпотензію, що призводить до падіння та переломів, посилює дію алкоголю та підвищує рівень антипсихотичних препаратів у крові Спричиняє симптоми відміни† у разі раптового припинення лікування При значному передозуванні, потенційно летальний
Амітриптилін	Спричиняє збільшення ваги
Амоксапін	Може мати екстрапірамідні побічні ефекти
Кломіпрамін	Зменшує судомний поріг у дозах > 250 мг/добу
Дезипрамін	Метаболізується тільки за допомогою ізоферменту CYP2D6: Лікарські препарати, які інгібують цей фермент, значно підвищують його рівні в плазмі
Доксепін	Спричиняє збільшення ваги
Іміпрамін	Може викликати надмірне потовиділення та нічні жахи
Мапротилін	Підвищений ризик судом при швидкому збільшенні дози при високих дозах
Нортриптилін	Тривалий період напіввиведення (74 години)
Протриптилін	Тривалий період напіввиведення (74 години)
Триміпрамін	Спричиняє збільшення ваги
Інгібітори моноаміноксидази (MAO)	Серотоніновий синдром можливий при застосуванні разом із СИЗС При прийомі з іншими антидепресантами, симпатоміметиками або іншими окремими лікарськими препаратами, або з певною їжею та напоями можливий гіпертонічний криз

	При значному передозуванні, потенційно летальний
Ізокарбоксазид	Причини ортостатичної гіпотензії
Фенелзин	Причини ортостатичної гіпотензії
Селегілін, трансдермальний	Може викликати реакції в місці застосування та безсоння
Траніліципромін	Причини ортостатичної гіпотензії Має стимулюючі ефекти амфетамінового типу та помірне зловживання
Мелатонергічний антидепресант	
Агомелатин (антагоніст рецептора _{2C} 5-HT)	Слід негайно припинити, якщо з'являться симптоми або ознаки потенційного ураження печінки, або якщо рівень амінотрансфераз у сироватці крові підвищиться до > 3-х разів від верхньої межі норми
* Застосування антидепресантів може підвищувати ризик суїцидальних думок і поведінки у дітей та молодих дорослих пацієнтів із великим депресивним розладом та іншими психічними розладами. Більш детальна інформація щодо дозування, побічних реакцій та інших міркувань стосовно безпечності наведена в інформаційному ресурсі про лікарські препарати. † Симптоми відміни включають нудоту, озноб, болі в м'язах, запаморочення, тривогу, дратівливість, безсоння і втому. АТ — артеріальний тиск; СУР— система цитохрому Р450; ГЦА— гетероциклічні антидепресанти; ЧСС— частота серцевих скорочень; 5-HT— 5-гідрокситриптамін (серотонін); НПЗП— нестероїдний протизапальний препарат.	

ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ ПРЕПАРАТІВ МОДУЛЯТОРИ СЕРОТОНІНУ (БЛОКАТОРИ 5-HT₂) ТРАЗОДОНУ ГІДРОХЛОРИД (TRAZODONE)

Фармакотерапевтична група: N06AX05 -
Психоаналептики. Антидепресанти

Основна фармакотерапевтична дія:
тріазолпіридинова похідна; інгібітор зворотного захоплення серотоніну та антагоністом 5-HT₂ рецепторів; ефективний для лікування депресивних станів, депресії, пов'язаної з тривожністю та порушенням сну та зі швидким початком дії; не протипоказаний при глаукомі та розладах з боку сечовивідної системи, не має екстрапірамідних ефектів, не потенціює адренергічну передачу; не має антихолінергічної активності, не чинить типових для трициклічних антидепресантів ефектів на ф-цію серця.

Покази до застосування ЛЗ: депресивні розлади з тривожністю або без тривожності.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: дорослим, р/ос: 75 - 150мг/день приймати одноразово ввечері перед сном^{БНФ}; дозу підвищувати до 300мг/день^{БНФ}; для стаціонарних пацієнтів дозу можна підвищити до 600мг/день, розділену на декілька прийомів^{БНФ}; доза може бути підвищена залежно від клінічного ефекту; рідко виникає потреба у прийнятті дози вище 300мг/день; тривалість лікування складає щонайменше 1 міс.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: дискразії крові (у т. ч. агранулоцитоз, тромбоцитопенія, еозинофілія, лейкопенія, анемія); АР; с-м неадекватної секреції антидіуретичного гормону; гіпонатріємія, зменшення маси тіла, відсутність/ збільшення апетиту; суїцидальна спрямованість мислення/ поведінка, стан сплутаності свідомості, безсоння, дезорієнтованість, манія, тривожність, нервозність, збудження, делірій, агресивна р-ція, галюцинації, нічні кошмари, зменшення лібідо, с-м відміни; серотоніновий с-м, судоми, злоякісний нейролептичний с-м, запаморочення, вертиго, головний біль, сонливість, неспокій, зниження концентрації уваги, тремор, нечіткість зору, порушення пам'яті, міоклонус, експресивна афазія, парестезія, дистонія, порушення смакових відчуттів; серцеві аритмії (у т. ч. поліморфна шлуночкова тахікардія *torsade de pointes*), посилене серцевиття, шлуночкові екстрасистоли, парні шлуночкові екстрасистоли, шлуночкова тахікардія), брадикардія, тахікардія, відхилення від норми даних ЕКГ (подовження інтервалу QT); ортостатична артеріальна гіпотензія, АГ, синкопе; закладеність носа, задишка; нудота, блювання, сухість у роті, запор, діарея, диспепсія, біль у шлунку,

гастроентерит, посилене слиновиділення, паралітична непрохідність кишечника; порушення ф-ції печінки (у т. ч. жовтяниця та гепатоцелюлярні ураження), внутрішньопечінковий холестаз; шкірні висипання, свербіж, гіпергідроз; біль у кінцівках, біль у спині, міалгія, артралгія; порушення сечовиведення; пріапізм; слабкість, набряк, грипоподібні симптоми, підвищена втомлюваність, біль у ділянці грудної клітки, підвищення t^0 тіла; підвищення рівня печінкових ферментів.

Протипокази до застосування ЛЗ: гіперчутливість до тразодону або компонентів ЛЗ; алкогольна інтоксикація та інтоксикація снодійними ЛЗ; г. ІМ.

Визначена добова доза (DDD): перорально - 0,3 г.

НЕСЕЛЕКТИВНІ ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОГО ЗАХОПЛЕННЯ СЕРОТОНІНУ (СІЗЗС) ТА НОРАДРЕНАЛІНУ.

ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ АНТИДЕПРЕСАНТИ

АМІТРИПТИЛІН (AMITRIPTYLINUM).

Амітриптилін являє собою трициклічний антидепресант.

Механізм дії. Амітриптилін є третинним аміном, посідає центральне місце серед трициклічних антидепресантів, оскільки він приблизно рівною мірою активний *in vivo* як інгібітор захоплення серотоніну і норадреналіну пресинаптичними нервовими закінченнями.

Фармакологічні властивості. Амітриптилін має досить сильні антихолінергічні, антигістамінергічні і седативні властивості і потенціює ефекти катехоламінів.

Амітриптилін підвищує патологічно знижений рівень настрою.

Антидепресивний ефект, зазвичай, розвивається через 2 - 4 тижні терапії, седативний ефект при цьому не знижується.

Аналгетичний ефект препарату не пов'язаний з антидепресантним, оскільки аналгезія настає у значно більш ранні терміни, ніж будь-які зміни настрою, і нерідко внаслідок прийому значно меншої дози, ніж це потрібно для забезпечення зміни настрою.

Покази до застосування. Депресії різної етіології (ендогенні, інволюційні, реактивні, невротичні, медикаментозні); невротичні стани з переважною депресивною симптоматикою; депресивні стани у хворих на шизофренію (у комбінації з нейролептиком); хронічний больовий синдром; нічний енурез за умови відсутності органічної патології; головний біль, мігрень (профілактика).

Завдяки своїй седативній дії амітриптилін має особливе значення в терапії при депресіях, пов'язаних з тривогою, збудженням, занепокоєнням і порушеннями сну.

Антидепресивний ефект розвивається протягом 2 - 4 тижнів. Лікування антидепресантами має симптоматичний характер і тому повинно проводитись протягом певного проміжку часу, як правило – до 6 місяців, з метою профілактики рецидиву після одужання.

Побічна дія. Антихолінергічні ефекти: нечіткість зору, параліч акомодатії, мідріаз, підвищення внутрішньоочного тиску, сухість у роті, сплутаність свідомості, делірій або галюцинації, запори, паралітична кишечна непрохідність, утруднене сечовипускання, зниження потовиділення.

З боку нервової системи: сонливість, астенія, несприятливі стани, неспокій, дезорієнтація, галюцинації (особливо у пацієнтів літнього віку і у пацієнтів з хворобою Паркінсона), тривожність, збудження, рухові розлади, маніакальний стан, агресивність, порушення пам'яті, деперсоналізація, зниження здатності до концентрації уваги, безсоння, жахливі сновидіння, головний біль, міоклонус, дизартрія, тремор (особливо рук, кистей, голови і язика), парастезії, атаксія, екстрапірамідний синдром, збільшення і посилення епілептичних нападів, зміни на ЕКГ.

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, посилене серцебиття, запаморочення, ортостатична гіпотензія.

З боку травної системи: нудота, зрідка – гепатит, печія, блювання, гастралгія, збільшення або зниження апетиту і маси тіла, стоматит, зміна смаку, діарея, потемніння язика.

З боку ендокринної системи: гінекомастія, збільшення розмірів молочних залоз, галакторея; зниження або підвищення лібідо, зниження потенції, гіпо- або гіперглікемія, гіпонатріємія.

З боку органів кровотворення: агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія, пурпура, еозинофілія.

Алергічні реакції: шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, фотосенсибілізація, набряк обличчя і язика.

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Одночасне застосування інгібіторів МАО і за 2 тижні перед початком лікування; інфаркт міокарда (гострий і підгострий періоди); гостра

алкогольна інтоксикація; гостра інтоксикація снодійними; анальгезуючими і психоактивними лікарськими засобами; закритокутова глаукома; тяжкі порушення АВ і внутрішньошлуночкової провідності (блокада ніжок пучка Гіса, АВ блокада II ступеня). Вагітність і лактація.

Передозування. Симптоми: сонливість або збудження, ажитація, галюцинації. Антихолінергічні ефекти: мідріаз, тахікардія, затримка сечі, сухість у роті, зниження моторної функції кишечника, судоми, пропасниця; раптове виникнення симптомів пригнічення ЦНС, кома, пригнічення дихання; серцеві симптоми: аритмії (вентрикулярні тахіаритмії, вентрикулярна фібриляція, мерехтіння шлуночків; серцева недостатність, гіпотензія, кардіогенний шок; метаболічний ацидоз, гіпокаліємія.

Лікування. Направлення до стаціонару (відділення інтенсивної терапії). Симптоматичне та підтримуюче лікування. Аспірація вмісту шлунка та дренування навіть у пізній термін після прийому активованого вугілля. Моніторинг функцій дихальної та серцево-судинної систем. Постійний ЕКГ – моніторинг серцевої функції протягом 3 - 5 років. Лікування судом діазепамом. Реакція на передозування має широкі індивідуальні коливання. У дорослих помірна або серйозна інтоксикація виникає при прийомі більше 500 мг, а дози до 1 000 мг можуть бути фатальними.

Особливості застосування. Амітриптилін повинен обережно застосовуватись при лікуванні пацієнтів із судомними розладами, затримкою сечі, гіпертрофією простати, гіпертиреозом, параноїдальною

симптоматологією та тяжкою патологією печінки та серцево-судинної системи. Можливість суїциду притаманна депресивним станам взагалі та може зберігатися до настання вираженої ремісії. Особам, схильним до суїциду, не слід призначати великі дози препарату.

Амітриптилін є седативним лікарським засобом.

Під час лікування необхідно дотримуватися обережності при керуванні автотранспортом і занять іншими потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Етанол, інші антидепресанти, барбітурати, бензодіазепіни і загальні анестетики — можливо значне посилення пригнічувальної дії на ЦНС, пригнічення дихання і гіпотензивний ефект.

Підвищує чутливість до алкогольних напоїв.

Підвищує антихолінергічну дію фенотіазинів, протипаркінсонічних лікарських засобів, амантадину, атропіну, біперидену, антигістамінних лікарських засобів, що збільшує ризик виникнення побічних ефектів з боку центральної нервової системи, зору, кишечника і сечового міхура.

Одночасне застосування з антигістамінними лікарськими засобами, клонідином — посилення пригнічувальної дії на центральну нервову систему; з атропіном — збільшує ризик виникнення паралітичної кишечної непрохідності; з лікарськими засобами, що

спричиняють екстрапірамідні реакції – збільшення тяжкості і частоти екстрапірамідних ефектів.

При одночасному застосуванні амітриптиліну і непрямих антикоагулянтів (похідних кумарину або індадіону) можливо підвищення антикоагулянтної активності останніх.

Амітриптилін може посилювати депресію, спричинену глюкокортикостероїдами.

КЛОМІПРАМІН (CLOMIPRAMINE)

Фармакотерапевтична група: N06AA04 - антидепресанти, неселективні інгібітори зворотного нейронального захоплення моноамінів.

Основна фармакотерапевтична дія: інгібує зворотне нейрональне захоплення норадреналіну і серотоніну (5- НТ), найважливішим є пригнічення зворотного захоплення серотоніну; властивий широкий спектр інших фармакологічних дій: α₁-адренолітична, антихолінергічна, антигістамінна та антисеротонінергічна (блокада 5-НТ- рецепторів); впливає на депресивний с-м та його типові прояви (психомоторна загальмованість, пригнічений настрій і тривожність); клінічний ефект відмічається через 2 - 3 тижні лікування; має специфічний вплив при obsesивно-компульсивних розладах; дія при хр. больових с-мах, зумовлених або не зумовлених соматичними захворюваннями, пов'язана з полегшенням передачі нервового імпульсу, опосередкованої серотоніном і норадреналіном.

Покази до застосування ЛЗ: дорослим, депресивні стани^{БНФ} різної етіології, з різною симптоматикою:

ендогенні, реактивні, невротичні, органічні, замасковані, інволюційні форми депресії; депресія у хворих на шизофренію і психопатії; депресивні с-ми, що виникають у пацієнтів літнього віку; депресивні стани, зумовлені хр. больовим с-мом або хр. соматичними захворюваннями, депресивні порушення настрою реактивної, невротичної або психопатичної природи; obsесивно-компульсивні розлади; фобії^{ВОО:3}, БНФ і панічні розлади (напади)^{ВООа}; катаплексія, що супроводжує нарколепсію^{БНФ}; хр. больовий с-м (специфічний больовий с-м при раку, нейропатичний та ідіопатичний больові с-ми). *Дітям табл.:* obsесивно-компульсивні розлади, нічний енурез (тільки у пацієнтів віком від 6 років і за умови виключення органічних причин захворювання).

Спосіб застосування та дози ЛЗ: дозу підбирають індивідуально, з урахуванням стану пацієнта; внутрішньо р/ос: дорослі з депресією^{БНФ}, obsесивно-компульсивними с-ми і фобіями^{ВОО:3} БНФ: початкова доза - 25 мг 2-3 р/добу; потім протягом 1-го тижня лікування дозу поступово підвищують на 25 мг через кожні кілька днів (залежно від переносимості) до досягнення добової дози 100-150 мг/день^{ВОО:3}, БНФ, МДД - 250 мг^{БНФ}, підтримуюча доза - 50-100 мг/день; панічні розлади, агорафобія: початкова доза - 10 мг/день, залежно від переносимості дозу підвищують до 25-100 мг/добу, іноді - до 150 мг, не припиняти лікування протягом 6 місяців, підтримуючу дозу протягом цього періоду повільно знижувати; катаплексія, що супроводжує нарколепсію^{БНФ}: добова доза - 25-75 мг/день^{БНФ}; хр. больові с-ми: дозу підбирати індивідуально, з урахуванням супутнього прийому анагетичних ЛЗ; внутрішньо р/ос:

підліткам з обсесивно-компульсивними с-ми: з обережністю підвищувати дозу, клінічні дані щодо короткострокової терапії у підлітків та дітей віком від 10 років обмежені, початкова доза - 25 мг/добу зі збільшенням в індивідуальному порядку до 3 мг/кг або 100 мг протягом перших 2 тижнів, дозу можна збільшити протягом наступних кількох тижнів до 3 мг/кг або 200 мг.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ:
запаморочення, транзиторна втомлюваність, занепокоєння, підвищення апетиту, розгубленість, дезорієнтація, галюцинації, відчуття тривоги, збудження, порушення сну, маніакальний/ гіпоманіакальний стан, агресивність, порушення пам'яті, деперсоналізація, посилення депресії, порушення концентрації уваги, безсоння, нічні кошмари, позіхання, активація симптомів психозу; запаморочення, тремор, головний біль, міоклонус, делірій, порушення мовлення, парестезії, м'язова слабкість, підвищення тону м'язів, судоми, атаксія, зміни на електроенцефалограмі, гіперпірексія, екстрапірамідні симптоми (дискінезія), медикаментозна гарячка, нейролептичний зловиясний с-м; синусова тахікардія, відчуття серцебиття, клінічно незначущі зміни на ЕКГ (інтервалу ST/T зубця) у пацієнтів, які не мають захворювань серця, аритмії, підвищення АТ, порушення вн.серцевої провідності (розширення комплексу QRS, збільшення інтервалу QT, зміни інтервалу PQ, блокада ніжок пучка Гіса), двонаправлена шлуночкова тахікардія, ортостатична гіпотензія; сухість у роті, запор, нудота, блювання, дискомфорт у животі, діарея, зниження/ втрата апетиту, дисгевзія; підвищення рівня трансаміназ у крові, гепатит з/без жовтяниці; алергічні дерматити

(висипання, кропив'янка), фотосенсибілізація, свербіж; випадіння волосся; затримка сечі, затримка рідини в організмі; порушення лібідо/потенції, еректильна дисфункція, галакторея, збільшення грудних залоз; сухість у роті, підвищена пітливість, порушення сечовиділення, припливи, мідріаз, с-м неадекватної секреції антидіуретичного гормону; збільшення маси тіла; алергічний альвеоліт (пневмоніт) з/без еозинофілії, системні анафілактичні/анафілактоїдні реакції, включаючи артеріальну гіпотензію; лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, еозинофілія, пурпура; порушення акомодатії, нечіткість зору, глаукома; дзвін у вухах; підвищений ризик переломів кісток; р-н д/ін'єк.: місцеві р-ції після в/в ін'єк. (тромбофлебіт, лімфангіт, відчуття жару, шкірні АР), набряки (місцеві/загальні); частота невідома - серотоніновий с-м, екстрапірамідні с-ми (акатизія, пізня дискінезія), рабдоміоліз.

Протипоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість до кломіпраміну або будь-яких інших інгредієнтів ЛЗ, перехресна підвищена чутливість до трициклічних антидепресантів групи дибензазепіну; комбінації з антиаритмічними ЛЗ (хінідин та пропafenон, які є потужними інгібіторами CYP2D6); одночасне застосування інгібіторів MAO (мокlobемід, лінезолід), а також період менше 14 днів до і після їх застосування; нещодавно перенесений ІМ; уроджений с-м подовженого інтервалу QT; г. інтоксикація депресантами ЦНС (снодійні, аналгетики або психотропні ЛЗ) або алкоголем; г. затримка сечі; г. делірій; нелікована закритокутова глаукома; гіпертофія простати з остаточною затримкою сечі;

пілоростеноз; паралітична кишкова непрохідність.

Визначена добова доза (DDD): перорально - 0,1 г.

НЕСЕЛЕКТИВНІ ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОГО ЗАХОПЛЕННЯ СЕРОТОНІНУ та НОРЕПІНЕФРИНУ ВЕНЛАФАКСИН (VENLAFAXINE)

Фармакотерапевтична група: N06AX16 - антидепресанти.

Основна фармакотерапевтична дія: антидепресантний ефект пов'язаний з посиленням нейротрансмітерної активності ЦНС; венлафаксин та його основний метаболіт О-десметилвенлафаксин (ОДВ) є потужними селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну та слабкими інгібіторами зворотного захоплення дофаміну; знижує бета-адренергічні р-ції; не пригнічує активність МАО; не має спорідненості з опіатними, бензодіазепіновими рецепторами.

Покази до застосування ЛЗ: лікування та профілактика великих депресивних епізодів^{БНФ}, пролонг. р/Ds форми: генералізовані тривожні розлади, соціальні тривожні розлади^{БНФ} (соціальна фобія); лікування панічного нападу, з агорафобією або без неї.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: р/Ds; депресія^{БНФ}: рекомендована початкова доза - 75мг/добу; при необхідності, після завершення 2-х тижнів дозу можна збільшити^{БНФ} до 150мг 1 р/добу, за потреби дозу можна підвищити до МДД - 375мг^{БН<Ф} підвищення дози здійснювати кожні 2 тижн. або більш тривалий період часу, але не менше ніж через 4 дні; лікування епізоду депресії має

тривати не менше 6 міс.; для підтримуючої терапії, а також терапії з метою профілактики рецидивів або нових епізодів депресії, використовуються дози, які виявилися ефективними при звичайному епізоді депресії; генералізовані тривожні розлади^{БНФ}, соціальна фобія: рекомендована добова доза - 75мг 1 р/добу, пацієнтам, які не відповідають на 75мг/добу, можна дозу підвищити до МДД - 225мг^{БНФ}; підвищення дози здійснювати кожні 2 тижні або більше, але не менше ніж через 4 дні; для підтримуючої терапії, терапії з метою профілактики рецидивів або нових епізодів депресії застосовують такі ж дози, які виявилися ефективними при звичайному епізоді депресії; панічний напад: доза пролонгованої дії 37,5 мг 1 р/добу протягом 7 днів, потім дозу слід збільшити до 75 мг 1 р/добу; пацієнтам, яким для досягнення клінічного покращення необхідні вищі дози порівняно з початковою 75 мг н/добу, дозу можна підвищити до МДД - 225 мг на добу; збільшення дози слід проводити з інтервалом у 2 тижні або більше.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: екхімоз, шлунково-кишкова кровотеча; кровотеча зі слизових оболонок, подовження часу кровотечі, тромбоцитопенія, дискразія (включаючи агранулоцитоз, апластичну анемію, нейтропенію, панцитопенію); анафілактичні р-ції; підвищення рівня пролактину в крові, с-м неадекватної секреції антидіуретичного гормону; підвищення рівня холестерину в крові, зменшення/збільшення маси тіла, гіпонатріємія, зниження апетиту; незвичні сновидіння, зниження лібідо, безсоння, нервова збудливість, седативний ефект, сплутаність

свідомості, деперсоналізація, апатія, галюцинації, тривожне збудження, маніакальні р-ції, делірій (мариння), суїцидальні думки і суїцидальна поведінка (про випадки суїцидальних думок і суїцидальної поведінки повідомлялося під час терапії венлафаксином або одразу після припинення терапії), агресія, фобії, порушення мовлення (дизартрія), манія, гіпоманія, бруксизм, аномальні оргазми у жінок, апатія; головний біль, запаморочення (вертиго), гіпертонус м'язів, тремор, парестезії, ступор, позіхання, міоклонус, порушення рівноваги та координації (атаксія), акатизія, судоми, нейролептичний злоякісний с-м (НЗС), серотонінергічний с-м, екстрапірамідні р-ції (включаючи дистонію і дискінезію), пізня дискінезія; порушення акомодатції, мідріаз, порушення зору, закритокутова глаукома; дзвін у вухах; прискорене серцебиття, тахікардія, подовження інтервалу QT, фібриляція шлуночків, шлуночкова тахікардія (*torsades de pointes*), стресова кардіоміопатія (кардіоміопатія такацубо), АГ, вазодилатація (переважно відчуття жару/припливи), ортостатична гіпотензія, синкопе, артеріальна гіпотензія, аритмії, кровотеча; позіхання, легенева еозинофілія, задишка (диспноє); нудота, сухість у роті, зниження апетиту, анорексія, запор, блювання, порушення смаку, діарея, панкреатит, диспепсія, біль у животі; гепатит, відхилення від норми показників ф-ції печінки; потовиділення (включаючи нічне потіння), висип, алопеція, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, с-м Стівенса-Джонсона, свербіж, кропив'янка, р-ції світлочутливості, папульозний висип, ангіоневротичний набряк; рабдоміоліз, артралгія, міалгія,

м'язові спазми; порушення сечовипускання (утруднення), нетримання сечі (полакіурія), затримка сечі; патологічна еякуляція/оргазм у чоловіків, відсутність оргазму, розлади ерекції (імпотенція), порушення менструального циклу, пов'язані зі збільшенням нерегулярних кровотеч (менорагія, метрорагія), післяпологові кровотечі, галакторея, зниження лібідо; гарячка, підвищення t° .

Протипоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість до венлафаксину або до будь-якого з компонентів ЛЗ; одночасне застосування з інгібіторами MAO (оборотними, необоротними, селективними та неселективними), а також період протягом 14 діб після введення необоротних інгібіторів MAO; після відміни венлафаксину чекати не менше 7 діб перед початком прийому інгібіторів MAO; тяжкий ступінь АГ (АТ 180/115 та вище до початку терапії); пацієнтам з високим ризиком тяжкої вентрикулярної аритмії (напр., зі значною дисфункцією лівого шлуночка серця, III-IV функціонального класу по NYHA); закритокутова глаукома; порушення сечовипускання у зв'язку з недостатнім відтоком сечі (захворювання передміхурової залози); тяжка печінкова або ниркова недостатність.

Визначена добова доза (DDD): перорально - 0,1 г

ВОРТИОКСЕТИН (VORTIOXETINE)

Фармакотерапевтична група: N06AX26 - антидепресанти. **Основна фармакотерапевтична дія:** має мультимодальну активність, яка є поєднанням двох фармакологічних механізмів: прямої модуляції активності рецепторів та інгібування транспортера серотоніну (5-HT);

антагоніст 5-НТ₃, 5-НТ₇ і 5-НТ_{1D} рецепторів, частковий агоніст 5-НТ_{1B} рецепторів, агоніст 5-НТ_{1A} рецепторів та інгібітор 5-НТ транспортера, викликає модуляцію нейротрансмісії в декількох системах, в тому числі серотоніну, норадреналіну, дофаміну, гістаміну, ацетилхоліну, ГАМК та глутамату; має антидепресивну та анксиолітичну дію, а також поліпшення когнітивної ф-ції, навчання та пам'яті; не викликає сексуальної дисфункції.

Покази до застосування ЛЗ: лікування великого депресивного розладу у дорослих ^{БНФ}

Спосіб застосування та дози ЛЗ: р/ос; початкова та підтримуюча дози - по 10 мг 1 р/добу ^{БНФ}; дозу можна збільшити до МДД - 20 мг ^{БНФ} або знизити мінімально до 5 мг/добу одноразово; після усунення симптомів депресії продовжувати лікування принаймні 6 міс. для зміцнення антидепресивного ефекту.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: Анафілактичні р-ції; гіпонатріємія; патологічні сновидіння; безсоння, збудження, агресія; запаморочення; серотоніновий с-м, головний біль; мідріаз (що може потенціювати гостру закритокутову глаукому; гіперемія обличчя; кровотечі (включаючи контузії, підшкірні крововиливи, носові кровотечі, шлунково-кишкові або гінекологічні кровотечі); нудота, діарея, запор, блювання; свербіж, включаючи свербіж генералізований; пітливість у нічний час; набряк, кропив'янка, висипи, гіперпролактинемія.

Протипокази до застосування ЛЗ: гіперчутливість до вортіоксетину або до будь-якої складової ЛЗ; одночасне застосування з неселективними інгібіторами МАО або

селективними інгібіторами МАО-А.

Визначена добова доза (DDD): перорально - 10 мг.

СЕЛЕКТИВНІ ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОГО ЗАХОПЛЕННЯ СЕРОТОНІНУ (СІЗЗС)

ЕСЦИТАЛОПРАМ (ESCITALOPRAM)

Фармакотерапевтична група: N06AB10 - антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

Основна фармакотерапевтична дія: антидепресант, селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну; має високу афінність до основного зв'язуючого і суміжного з ним алостеричного транспортеру серотоніну та не має або має слабку здатність зв'язуватися з низкою рецепторів, включаючи серотонінові 5-HT_{1A}-, 5-HT₂- рецептори, дофамінові D₁- і D₂-рецептори, α₁-, α₂-, в-адренергічні рецептори, гістамінові H₁, мускаринові холінергічні, бензодіазепінові та опіатні рецептори; есциталопрам є S-енантіомером рацемічного циталопраму із власною лікувальною активністю.

Покази до застосування ЛЗ: лікування великих депресивних епізодів^{БНФ}, панічних розладів^{БНФ} з/без агарофобії, соціальних тривожних розладів^{БНФ} (соціальна фобія), генералізованих тривожних розладів^{БНФ}, obsесивно-компульсивних розладів^{БНФ}.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: дорослим, внутрішньо р/ос; великий депресивний епізод, генералізовані тривожні розлади, obsесивно-компульсивні розлади, соціальні тривожні розлади^{БНФ}(соціальна фобія): звичайна доза - 10 мг 1 р/добу, доза може бути збільшена

до МДД - 20 мг^{БНФ}, антидепресивний ефект настає через 2-4 тижні, після зникнення симптомів лікування продовжувати лікування ще протягом 6 міс.; панічні розлади^{БНФ} з/без агарофобії: початкова доза 5 мг/добу (протягом 1-го тижня), потім дозу збільшити до 10 мг, МДД - 20 мг^{БНФ}, максимальний ефект при лікуванні панічних розладів досягається через 3 міс., тривале лікування протягом 6 місяців попереджує рецидив і може призначатися індивідуально.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: тромбоцитопенія; анафілактичні р-ції; порушення секреції антидіуретичного гормону; зниження/посилення апетиту, збільшення/зменшення маси тіла; гіпонатріємія, анорексія; тривога, неспокій, аномальні сни, зниження лібідо у чоловіків і жінок, аноргазмія у жінок; скреготіння зубами, збудження, нервозність, панічні напади, сплутаність свідомості; агресія, деперсоналізація, галюцинації; манія, суїцидальні думки, суїцидальна поведінка; безсоння, сонливість, запаморочення, парестезія, тремор; порушення смаку, порушення сну, непритомність; серотоніновий с-м; дискінезія, рухові розлади, судоми, психомоторний неспокій/акатизія; розширення зіниці, затуманення зору; дзвін у вухах; тахікардія; брадикардія; подовження інтервалу QT; ортостатична гіпотензія; синусити, позіхання; носова кровотеча; нудота; діарея, запор, блювання, сухість у роті; шлунково-кишкові кровотечі (в т. ч. ректальні); гепатит, зміни функціональних печінкових тестів; посилене потовиділення; висипи, облісіння, кропив'янка, свербіж; синці, набряки; артралгія, міалгія; галакторея, чоловіки: розлади еякуляції, пріапізм,

імпотенція; жінки: метрорагія, менорагія; втома, пірексія, набряк.

Протипокази до застосування ЛЗ: гіперчутливість до есциталопраму або до інших компонентів препарату; одночасне лікування неселективними, необоротними інгібіторами моноаміноксидази (ІМАО); комбіноване застосування ЛЗ та оборотних інгібіторів МАО типу А (напр. моклобеміду) або оборотного неселективного інгібітора МАО лінезоліду протипоказане у зв'язку з ризиком розвитку серотонінового синдрому; протипоказаний для застосування пацієнтам з відомим подовженням інтервалу QT або з вродженим с-м подовженого інтервалу QT; протипоказано застосовувати одночасно з лікарськими засобами, які здатні подовжувати інтервал QT.

Визначена добова доза (DDD): перорально - 10 мг.

ФЛУОКСЕТИН (FLUOXETINE)

Фармакотерапевтична група: N06AB03 - антидепресанти; селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

Основна фармакотерапевтична дія: антидепресант, механізм дії якого обумовлений вибіркоvim пригніченням зворотного нейронального захоплення серотоніну в ЦНС, слабкий антагоніст мускаринових, гістамінових та α - адренорецепторів, на відміну від інших антидепресантів не знижує функціональну активність β -адренорецепторів, мало впливає на нейрональне захоплення норадреналіну та допаміну, сприяє поліпшенню настрою, усуває відчуття страху і напруження,

дисфорію, має стимулювальний і аналгезивний ефекти, не чинить седативної і кардіотоксичної дії при прийманні у середніх терапевтичних дозах.

Покази до застосування ЛЗ: великі депресивні епізоди/розлади^{В003}, ^{БНФ}; нав'язливо-маніакальні розлади; obsесивно-компульсивний розлад, нервова булімія^{БНФ} (у складі комплексної психотерапії для зменшення неконтрольованого вживання їжі та з метою очищення кишечника).

Спосіб застосування та дози ЛЗ: внутрішньо р/ос; дорослим; великі депресивні епізоди/розлади^{В003}, ^{БНФ}: початкова доза - 20мг/добу^{В003}, ^{БНФ} за один ранковий прийом, за необхідності через 3-4 тижні дозу збільшують до 40-60мг/добу^{БНФ}, МДД - 80 мг, курс лікування - щонайменше протягом 6 міс.; нав'язливо-маніакальні розлади: рекомендована доза - 20мг/добу, за необхідності ч/з 2 тижні дозу збільшують до 60мг/добу, якщо протягом 10 тижнів лікування відсутній клінічний ефект, терапію переглянути, якщо було отримано позитивний терапевтичний ефект продовжувати терапію індивідуально підбраною дозою, курс лікування - не більше 24 тижнів; obsесивно-компульсивний розлад: рекомендована доза - 20мг/добу, за необхідності ч/з 2 тижні дозу збільшують до 60мг/добу, якщо протягом 10 тижн. лікування не спостерігається покращення стану пацієнта, лікування переглянути; нервова булімія: добова доза - 20мг/добу, курс лікування - не більше 3 міс.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: слабкість, включаючи астенію, відчуття тремтіння, озноб, втома, погане самопочуття, відчуття холоду, жару,

аномальні відчуття, нейролептичний с-м, тромбоцитопенія, геморагічні прояви, підшкірні або слизові крововиливи, тенденції до виникнення синців, реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок; анафілактоїдні р-ції, сироваткова хвороба, недостатня секреція антидіуретичного гормону, зниження апетиту, включаючи анорексію, гіпонатріємія, головний біль, розлади уваги, запаморочення, дисгевзія, летаргія, сонливість, включаючи гіперсомнію, седацію, тремор, психомоторна гіперактивність, дискінезія, атаксія, порушення координації рухів, міоклонус, судоми, епілептичні напади, психомоторне збудження, порушення уваги, тривожність, дисфемія, порушення концентрації, акатизія, букоглотальний с-м, серотоніновий с-м, порушення пам'яті, включаючи ранкове пробудження, безсоння при засипанні, безсоння вночі, збудження, нервозність, занепокоєння, напруженість, зниження лібідо, включаючи втрату лібідо, порушення сну, включаючи патологічні сновидіння, нічні марення, безсоння, деперсоналізація, підвищений настрій, ейфоричний настрій, порушення мислення, порушення оргазму, включаючи аноргазмію, бруксизм, гіпоманія, манія, галюцинації, ажитація, панічні атаки, суїцидальні думки і поведінка (можуть бути внаслідок основного захворювання), сплутаність свідомості, розлади мови, зміна смаку, затуманення зору, мідріаз, шум у вухах, відчуття серцебиття, шлуночкова аритмія, включаючи *torsades de pointes*, подовження інтервалу QT, відчуття приливів, відчуття гарячих приливів, гіпотензія, васкуліт, вазодилатація, позіхання, задишка, фарингіт, ателектаз,

дихальні розлади (запальні процеси чи різноманітні гістопатологічні зміни та/або фіброз, носова кровотеча, діарея, нудота, блювання, диспепсія, сухість у роті, дисфагія, біль у стравоході, шлунково-кишкова кровотеча, включаючи найчастіше кровотечу з ясен, блювання кров'ю, кров'янисті випорожнення, ректальні кровотечі, геморагічну діарею, мелену і шлункову кровотечу з виразки, ідіосинкратичний гепатит, висипання, включаючи еритему, ексfolіативні висипання, пітниця, еритематозні, фолікулярні, генералізовані, макулярні, макуло-папулярні, папулярні, кіроподібні висипання, сверблячі висипання, везикулярні висипання, висипання навколо пупка, р-ції фоточутливості, мультиформна еритема, що може прогресувати до с-му Стівенса -Джонсона або токсичного епідермального некролізу (с-м Лайєлла), свербіж, кропив'янка, гіпергідроз, пурпура, алопеція, підвищена схильність до появи синців, холодний піт, ангіодема, екхімоз, артралгія, посіпування м'язів, міалгія, часте сечовипускання, дизурія, затримка сечі, розлади сечовипускання, полакіурія, післяпологові кровотечі, гінекологічна кровотеча, включаючи кровотечі з шийки матки, дисфункцію матки, маткову кровотечу, кровотечу з геніталіїв, менометрорагію, поліметрорагію, постменопаузальну кровотечу, вагінальну кровотечу; еректильна дисфункція, розлади еякуляції, включаючи недостатність еякуляції, дисфункцію еякуляції, передчасну еякуляцію, затримку еякуляції, ретроградну еякуляцію, сексуальна дисфункція, галакторея, гіперпролактинемія, пріапізм, зниження маси тіла, порушення показників ф-ції печінки, повідомлялось про випадки суїцидальних думок та

поведінки,агресія, підвищення ризику переломів кісток у пацієнтів, які отримують інгібітори зворотного захоплення серотоніну та антидепресантів, симптоми відміни помірного чи середнього ступеня тяжкості, але можуть бути і тяжкого ступеня тяжкості, тромбоцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, анафілактичні р-ції, сироваткова хвороба.

Протипокази до застосування ЛЗ: підвищена чутливість до флуоксетину або до будь-яких інших компонентів препарату; тяжка печінкова і ниркова недостатність, епілепсія, судомні стани в анамнезі, суїцидальні думки, глаукома, атонія сечового міхура, доброякісна гіперплазія передміхурової залози; одночасне застосування з інгібіторами моноаміноксидази (селективні, неселективні), включаючи лінезолід; протипоказаний у поєднанні із метопрололом, який застосовується при СН.

Визначена добова доза (DDD): перорально - 20 мг.

МЕЛАТОНІНЕРГІЧНІ ТА НОРАДРЕНЕРГІЧНІ МУЛЬТИМОДАЛЬНІ ЗАСОБИ АГОМЕЛАТИН (AGOMELATINE)

Фармакотерапевтична група: N06AX22 - психоаналептики, інші антидепресанти.

Основна фармакотерапевтична дія: мелатонінергічний агоніст MT1- та MT2-рецепторів і антагоніст 5-HT_{2c}- рецепторів; не впливає на захоплення моноамінів і не має спорідненості з α-, та β-адренергічними, гістамінергічними, холінергічними, допамінергічними, бензодіазепіновими рецепторами; ресинхронізує циркадні ритми: відновлює фазність сну, коливання t° тіла та

секрецію мелатоніну; підвищує вивільнення допаміну та норадреналіну специфічно у фронтальних відділах кори головного мозку та не впливає на екстрацелюлярний рівень серотоніну.

Покази до застосування ЛЗ: великі депресивні епізоди^{БНФ} у дорослих.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: р/ос для дорослих: рекомендована доза 25мг 1 р/добу^{БНФ}, перед сном; через 2 тижні, за необхідності, дозу можна збільшити до 50мг 1 р/добу^{БНФ}, перед сном; збільшення дози до 50мг базується на оцінці показника користь/ризик для пацієнтів з проведенням печінкових тестів; пацієнтам з депресією лікуватися не менше 6 міс., до зникнення симптомів депресії; припинення лікування не потребує поступового зниження дозування.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: тривожність, незвичні сновидіння, суїцидальні думки/поведінка, ажитація та пов'язані з нею с-томи (дратівливість, неспокій), агресивність, жахливі сновидіння, манія/гіпоманія, сплутаність свідомості, галюцинації; головний біль, запаморочення, сонливість, безсоння, мігрень, парестезія, с-м неспокійних ніг, акатизія; нечіткість зору, дзвін у вухах, нудота, діарея, запор, біль в абдомінальній ділянці живота, блювання, підвищення рівнів АЛТ, АСТ, ЛФ, гамма-глутамілтрансферази, гепатит, печінкова недостатність, жовтяниця; гіпергідроз, екзема, свербіж, кропив'янка, еритематозні висипання, набряк обличчя, ангіоневротичний набряк, біль у спині, міалгія, затримка сечовипускання, втома, збільшення/зменшення маси тіла.

Протипокази до застосування ЛЗ: гіперчутливість до агомелатину чи до будь-якої допоміжної речовини ЛЗ; порушення ф-ції печінки (цироз печінки або активна фаза захворювання печінки) або підвищення рівня трансаміназ більше, ніж у 3 рази від показників норми; застосування у комбінації сильнодіючими інгібіторами CYP1A2 інгібіторами (флувоксамін, ципрофлоксацин).

Визначена добова доза (DDD): перорально - 25 мг.

ІНГІБІТОРИ МАО НЕВИБІРКОВОЇ І НЕЗВОРОТНОЇ ДІЇ.

Механізм дії необоротна блокада активності моноамінооксидази (МАО) типу А та Б, внаслідок чого пригнічується оксидне дезамінування норадреналіну і серотоніну, що призводить до їх накопичення у тканинах мозку.

НІАЛАМІД (NIALAMIDUM)

Препарат є найменш токсичним серед сполук подібного механізму дії. Антидепресивний ефект розвивається через 7-14 днів.

Форма випуску. Випускається в таблетках і драже по 0,025 г.

Фармакодинаміка:

1. Механізм дії ніаламіду розвивається завдяки необоротній блокаді активності моноамінооксидази (МАО) типу А та Б, внаслідок чого пригнічується оксидне дезамінування норадреналіну і серотоніну, що призводить до їх накопичення у тканинах мозку.

2. Ніаламід є антагоністом резерпіну відносно седативного, антигіпертинзивного та інших ефектів.

3. Має також збуджувальний (тимоеректичний) вплив на функцію ЦНС, може викликати ейфорію.

Показання. Ніаламід застосовується при депресивних станах з явищами апатії, загальмованості.

Дозування. Призначають всередину по 2-3 таблетки на добу на 2 прийоми (зранку і в обід), протягом 1-6 міс.

Побічна дія:

1. зниження систолічного тиску
2. інсомнія
3. головний біль
4. сухість у ротовій порожнині
5. рухові збудження
6. анорексія
7. розширення зіниць.
8. затримка дефекації тощо.

Протипоказання:

1. порушення функції печінки, нирок
2. декомпенсація функції серця
3. порушення кровообігу мозку (можлива ортостатична артеріальна гіпотензія)
4. після введення ніаламиду не можна призначати імізін та інші трициклічні антидепресанти, а також інгібітори MAO (потрібна перерва тривалістю 2-3 тижні).
5. під час лікування ніаламідом не слід вживати квасолі, вершки, сир, каву, пиво, вино, копчені м'ясо, рибу, ковбаси та інші продукти, які містять моноаміни (тирамін),

можливе посилення ефектів останніх, артеріальна гіпертензія, блювання, пітливість, підвищення температури, головний біль.

6. препарат може також потенціювати ефекти барбітуратів, місцевоанестезуючих, антигіпертензивних засобів, тому комбінувати його з ними слід дуже обережно.

7. Для профілактики порушення сну не рекомендують приймати його ввечері.

НОРАДРЕНЕРГІЧНІ МУЛЬТИМОДАЛЬНІ ЗАСОБИ

МІАНСЕРИН (MIANSERIN)

Фармакотерапевтична група: N06AX03 - антидепресанти.

Основна фармакотерапевтична дія: антидепресант; належить до групи піперазіно-азепінових сполук і відрізняється від трициклічних антидепресантів; у хімічній структурі відсутній боковий ланцюжок, характерний для ТЦА, який відповідає за їх антихолінергічну активність; підвищує центральну норадренергічну нейротрансмісію шляхом α_2 - ауторецепторної блокади та пригнічення зворотного захоплення норадреналіну; зв'язується з серотоніновими рецепторами ЦНС; має анксиолітичну (протитривожну) дію; седативний ефект пов'язаний з впливом на α_1 -адренорецептори і H₁-гістамінові рецептори; при застосуванні в терапевтичних дозах практично не має антихолінергічної активності і, відповідно, впливу на СС систему; при передозуванні спричиняє менше кардіотоксичних ефектів порівняно з ТЦА; не виявляє

взаємодії з симпатоміметичними і гіпотензивними, дія яких пов'язана з впливом на в-адренорецептори (бетанідин) чи а-адренорецептори (клонідин або метилдопа).

Покази до застосування ЛЗ: Депресивні стани^{БНФ} різного походження.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: дорослі, р/ос; дозу препарату визначає лікар індивідуально для кожного пацієнта, рекомендована початкова доза - 30 мг/добу^{БНФ}; дозу поступово підвищувати кожні 3-4 дні для отримання оптимального клінічного ефекту; ефективна добова доза - 60-90 мг, МДД - 90 мг; добову дозу можна розділити на кілька прийомів або за 1 прийом на ніч^{БНФ}; позитивні результати виявляються протягом перших 2-4 тижнів терапії; якщо протягом наступних 2-4 тижнів не спостерігається позитивного ефекту, лікування припинити; після досягнутого клінічного покращення, для підтримки позитивного ефекту, лікування продовжувати протягом ще 4-6 міс.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: патологічні зміни крові, що можуть проявлятися у вигляді гранулоцитопенії або агранулоцитозу; збільшення маси тіла, гіпонатріємія; гіпоманія, суїцидальні думки, суїцидальна поведінка, психотичні прояви, включаючи манію та параноїдні марення, які можуть посилюватися під час терапії антидепресантами; втручання у статеву ф-цію у дорослих, с-ми відміни у дорослих, с-ми відміни (напр., нервово-м'язова дратівливість) у новонароджених, матері яких у період вагітності отримували трициклічні або мостикові трициклічні антидепресанти. ; седативний ефект, що виникає на початку лікування і зменшується при

продовженні лікування; судоми, гіперкінезія, нейролептичний злоякісний с-м; брадикардія після прийому початкової дози, подовжений інтервал QT на ЕКГ, шлункова тахікардія типу «Пірует», артеріальна гіпотензія; підвищення печінкових ферментів, жовтяниця, гепатит, відхилення від норми показників ф-ції печінки; екзантема, пітливість; артралгія, поліартропатія, артрит; порушення молочної залози (гінекомастія, хворобливість сосків та післяродова лактація), набряк.

Протипокази до застосування ЛЗ: маніакальний стан; тяжке порушення функції печінки, гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних р-н.

Визначена добова доза (DDD): перорально - 60 мг.

ПСИХОСТИМУЛЯТОРИ

МЕБІКАР (MEBICAR) **

Фармакотерапевтична група: N06BX21 - психостимулятори, засоби, що застосовуються при синдромі дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ), та ноотропні засоби. Інші психостимулюючі та ноотропні засоби.

Основна фармакотерапевтична дія: за хімічною структурою близький до природних метаболітів організму: складається з двох метильованих фрагментів сечовини, що входить до складу біциклічної структури; має помірну транквілізуючу (анксіолітичну) активність; знімає або послаблює почуття неспокою, тривожність, страх, внутрішнє емоційне напруження та роздратування; транквілізуючий ефект не супроводжується міорелаксацією та порушенням координації рухів, тому

відноситься до денних транквілізаторів; снодійного ефекту не виявляє, але посилює дію снодійних ЛЗ та поліпшує сон при його порушенні; не викликає перепадів настрою, чинить ноотропну дію, покращує когнітивні ф-ції, підвищує увагу і розумову працездатність, не стимулюючи симптоматику продуктивних психопатологічних розладів (марення, паталогічна емоційна активність); має антиоксидантну активність, діє як мембраностабілізатор, адаптоген та церебропротектор при оксидантному стресі різного генезу; діє на активність структур лімбіко-ретиккулярного комплексу (на емоціогенні зони гіпоталамуса, впливає на всі 4 основні нейромедіаторні системи - ГАМК-ергічну, холінергічну, серотонінергічну та адренергічну); не чинить периферичної адренонегативної дії; проявляє антагоністичну активність відносно збудження адренергічної і глутаматергічної систем та підсилює функціонування гальмівних серотонін- і ГАМК-ергічних механізмів мозку; має нормастенічні властивості; полегшує нікотинуву абстиненцію. Зменшує вираженість побічних ефектів (пригнічення емоцій, гіперседації, м'язової слабкості), спричинених нейролептиками та бензодіазепіновими транквілізаторами; зменшує потяг до алкоголю.

Покази до застосування ЛЗ: неврози та неврозоподібні стани, що супроводжуються роздратуванням, емоційною лабільністю, почуттям тривоги та страху; для поліпшення переносимості нейролептиків або транквілізаторів з метою усунення викликаних ними соматовегетативних та неврологічних побічних ефектів; кардіалгії різного генезу (не пов'язані з

ІХС); для полегшення перебігу соматовегетативних проявів при передменструальному с-мі та менопаузі; у складі комплексної терапії нікотинової залежності як засіб, що зменшує потяг до куріння; препарат показаний як церебропротектор та адаптоген при емоційному та оксидантному стресі різного генезу.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: внутрішньо р/Ds незалежно від прийому їжі; звичайна доза - 300-600 мг 2-3 р/добу; дозу можна збільшити; максимальна разова доза -- 3 г, МДД - 10 г; тривалість курсу лікування - від кількох днів до 2-3 міс.; лікування нікотинової залежності: 600-900 мг 3 р/добу щоденно впродовж 5-6 тижнів.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: зниження АТ; диспептичні розлади (у т.ч. нудота, блювання, діарея); бронхоспазм; АР (шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк); зниження t^0 , слабкість, запаморочення.

Протипокази до застосування ЛЗ: індивідуальна гіперчутливість до компонентів ЛЗ.

Визначена добова доза (DDD): перорально - не визначено, вказана ціна упаковки, заявлена в реєстрі ОВЦ.

АМФЕТАМІН

Похідне фенілалкіламіну **амфетамін** (суміш D- і L-стереоізомерів) **як лікарський засіб не застосовують.** За структурою він близький до ефедрину, але позбавлений гідроксилів в ароматичному кільці і бічного ланцюга. Добре проникає в головний мозок. Активує лімбічну систему, стріатум, таламус, гіпоталамус, ретикулярну формацію, так як сприяє виділенню дофаміну і

норадреналіну, пригнічує нейрональний захоплення цих нейромедіаторів, пригнічує МАО. Амфетамін стимулює викид адреналіну з надниркових залоз.

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

- Володіє сильним анорексигенним дією, оскільки пригнічує центр голоду і активує центр насичення в гіпоталамусі.
- Тонізує дихальний центр.
- Розширює зіниці, викликає тахікардію, аритмію, підвищує ударний і хвилинний об'єм крові, збільшує АД.
- Збільшує в крові концентрацію глюкози, пірувату, лактату, жирних кислот, викликає метаболічний ацидоз.

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

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

Надалі розвивається галюцинаторно-параноїдний психоз з висловлюванням божевільних ідей, стереотипними зоровими, слуховими і тактильними галюцинаціями (хворі знімають з тіла уявних комах, черв'яків). Амфетаміновий психоз без докладного анамнезу неможливо відрізнити від параноїдної форми шизофренії. Похідне амфетаміну метілендіоксиметамфетамін під назвою «екстазі» став популярним завдяки ідеї, що він підвищує інтуїцію і самосвідомість. Цей галюциноген, пригнічуючи функції серотонінергічних нейронів ЦНС, викликає збудження, галюцинації, паніку, гіпертермію, стискання зубів, тахікардію, м'язовий біль.

АНАЛЕПТИКИ

НІКЕТАМІД (NIKETHAMIDE)

КОРДІАМІН Cordiaminurn (нікетамід, корамін) — 25 % розчин діетиленаміду нікотинової кислоти.

Форма випуску. Випускається в ампулах по 1 і 2 мл, в шприц-тюбиках по 1 мл і у флаконах для прийому всередину.

Фармакокінетика. Кордіамін добре абсорбується у кров при всіх способах введення.

Фармакодинаміка. За фармакологічними властивостями кордіамін близький до камфори.

1. Кордіамін збуджує центри довгастого мозку (дихальний, судиноруховий) прямо і рефлекторно (через зону сонної артерії).

2. Підвищує загальний периферичний опір судин, артеріальний тиск, кровообіг, амплітуду і частоту дихання.

3. Механізм дії пов'язують з пригніченням ГАМК-А-рецепторів.

4. Прямого впливу на серце кордіамін не має, проте відновлює процеси обміну в міокарді при патологічних станах.

5. Збуджує центри спинного мозку і виявляє гепатопротекторну дію.

6. У зв'язку з тим, що кордіамін є похідною сполукою кислоти нікотинової, він має слабку протипелагричну дію.

Показання:

1. порушення функції серця
2. ослаблення дихання під час інфекційних хвороб
3. шок

4. асфіксія під час хірургічних операцій та у післяопераційному періоді.

Дозування. Під шкіру, в м'язи й у вену вводять дорослим по 1-2 мл 2-3 рази на добу, а всередину-по 20-40 крапель на прийом. Підшкірні і внутрішньом'язові ін'єкції препарату болючі.

Протипокази: схильність до судом.

Побічна дія: клонічні судоми, гіперемія обличчя, біль при підшкірному та внутрішньом'язовому введенні.

Препарат несумісний з кислотою аскорбіною, лужнореагуючими препаратами.

Збуджувальний ефект на дихальний центр усувається введенням резерпіну, засобів для наркозу.

Аналептична дія кордіаміну зменшується під впливом натрію пара-аміносаліцилату, фтивазиду, похідних фенотіазину.

Пресорний ефект препарату зростає під впливом інгібіторів МАО.

СУЛЬФОКАМФОКАЇН*(SULFOCAMPHOCAIN UM*)

Сульфокамфокаїн-Дарниця інструкція із застосування

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Сульфокамфокаїн-Дарниця належить до групи analepticheskikh лікарських засобів. Механізм дії лікарського засобу зумовлений збудженням центральної нервової системи, у першу чергу центрів довгастого мозку як безпосередньо, так і через сонний синус. Лікарський засіб тонізує дихальний і судинноруховий центри, посилює

обмінні процеси у серцевому м'язі, підвищуючи його чутливість до впливу симпатичних нервів. Сульфокамфокаїн-Дарниця впливає на судини – відбувається перерозподіл крові, звужуються судини органів черевної порожнини, підвищується тонус венозних судин, трохи збільшується приплив крові до серця, поліпшується коронарний кровотік, кровопостачання мозку та легенів. Кардіотонічний ефект пов'язаний з адреносенсибілізуючою дією, посиленням процесів дихання та гліколізу, пов'язаних із процесом фосфориляції макроергічних з'єднань.

Фармакокінетика. Сульфокамфокаїн-Дарниця швидко всмоктується при п/ш, в/м, в/в введенні. В організмі у процесі метаболізму піддається окислюванню та кон'югації із глюкуроною кислотою. Метаболіти виділяються в основному нирками, при цьому сеча має запах лікарського засобу. Частково виводиться з видихуванням повітрям, через дихальні шляхи та з жовчю.

Покази до застосування. Гостра та хронічна дихальна недостатність; гостра серцева недостатність у геріатрії; пригнічення дихання при пневмонії та інших інфекційних захворюваннях; кардіогенний та анафілактичний шок; отруєння алкоголем, легкі форми отруєння снодійними засобами.

Застосування Призначати п/ш, в/м або в/в (повільно, струминно або краплинно) дорослим у разовій дозі 2 мл. Для розведення слід застосовувати 0,9% розчин натрію хлориду. При необхідності лікарський засіб можна застосовувати 2-3 рази на добу. Максимальна добова доза для дорослих – 12 мл.

У гострих випадках лікарський засіб вводити внутрішньовенно.

При хронічній дихальній недостатності та серцевій недостатності застосовувати внутрішньом'язово або підшкірно. Курс лікування може становити 20-30 днів.

Діти. Лікарський засіб не застосовувати дітям.

Протипокази: підвищена чутливість до камфори, новокаїну або до інших компонентів лікарського засобу; епілепсія, схильність до судомних станів.

Побічна дія. З боку ШКТ: диспепсичні розлади. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, тремор, парестезії, судоми. З боку серцево-судинної системи: зниження або підвищення артеріального тиску, серцебиття, біль у грудній клітці. З боку системи крові та лімфатичної системи: метгемоглобінемія. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, в тому числі ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, шкірні висипання, свербіж, гіперемія, кропив'янка. Загальні розлади та реакції у місці введення: гіперемія, висипи та свербіж у ділянці ін'єкції. Інші: пропасниця, мимовільне сечовипускання.

Особливості застосування. Застосовувати з обережністю пацієнтам з артеріальною гіпотензією (гіпотензивний вплив новокаїну).

Застосування у період вагітності і годування груддю. У доказовій медицині відсутня об'єктивна інформація про застосування Сульфокамфокаїну-Дарниця у період вагітності, тому вагітним лікарський засіб не застосовувати. Не виключається можливість проникнення

Сульфокамфокаїну-Дарниця у молоко у період

годування груддю, тому при застосуванні необхідно припинити грудне годування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні транспортними засобами або іншими механізмами. Під час лікування слід дотримуватися обережності при керуванні транспортними засобами та роботі зі складними механізмами, а у разі виникнення запаморочення утриматися від потенційно небезпечних видів діяльності, які вимагають підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами: при одночасному застосуванні Сульфокамфокаїну-Дарниця з іншими лікарськими засобами можливе:

- з препаратами, що пригнічують ЦНС – послаблення дії останніх;
- з антихолінергічними засобами – послаблення дії останніх;
- з суксаметонієм – пролонгація нервово-м'язової блокади, спричиненої суксаметонієм;
- з інгібіторами MAO – підвищення ризику артеріальної гіпертензії;
- з серцевими глікозидами, сечогінними засобами, анальгетиками, стероїдними гормонами – посилення аналептичної дії сульфокамфокаїну.

Лікарський засіб іноді можна призначити для зменшення побічних ефектів при проведенні хіміотерапії 5-фторурацилом.

Під час застосування лікарського засобу не рекомендується вживати алкоголь.

Передозування. Симптоми: головний біль,

запаморочення; при гострому отруєнні – почервоніння обличчя, патологічна рухова активність, марення, епілептиформні судоми.

Лікування: антипсихотичні та протисудомні засоби. При невираженому психомоторному збудженні – транквілізатори або заспокійливі засоби.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. **Фармакологія:** підруч. для студентів мед. та стоматол. ф-тів вищ. мед. навч. закл. / І. С. Чекман, В. М. Бобирьов, В. Й. Кресюн [та ін.]. - Вінниця : Нова кн., 2020. - 471 с.
2. **Фармакологія за Рангом і Дейлом:** пер. 9-го англ. вид.: у 2 т. Т. 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Грем Ф24 Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг ; наук. ред. пер. : Ганна Зайченко, Микола Хайтович. - К.: ВСВ «Медицина», 2021. - хii, 588 с. ISBN 978-617-505-875-6 (укр., т. 1)
3. **Фармакологія за Рангом і Дейлом:** 9-е видання: у 2 томах. Том 2 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Грем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг. – Медицина, 2022.- 342 с. ISBN 978-617-505-897-8 (укр., т. 2)
4. **Побічна дія ліків:** підручник для студентів вищих закладів медичної освіти/І. Ф. Беленічев, Н. О. Горчакова, Н. В. Бухтіярова [та ін.]; Запорізький державний медичний університет. - Вінниця : Нова Книга, 2021. - 360 с. ISBN 978-966-382-901-2

Електронні ресурси:

1. Інформаційна система «Компендіум»,
<https://compendium.com.ua/uk/atc/m01ab15/>
2. Інформаційна система «Підручники для вузів онлайн»,
https://pidru4niki.com/68245/meditsina/nenarkotichni_analgetichni_likarski_zasobi#671
3. Довідник MSD, версія для фахівців – серотоніновий синдром,
<https://www.msdmanuals.com/uk/professional/psychiatric-disorders/mood-disorders/medications-for-treatment-of-depression>
4. Довідник MSD, версія для фахівців – ліки для лікування депресії,
<https://www.msdmanuals.com/uk/professional/psychiatric-disorders/mood-disorders/medications-for-treatment-of-depression>
5. Компендіум - Електронний довідник лікарських препаратів URL: <https://compendium.com.ua/uk/>
6. Фармацевтична енциклопедія URL:
<https://www.pharmencyclopedia.com.ua/>
7. Електронний довідник лікарських засобів Державного фармакологічного центру МОЗ України
www.pharma-center.kiev.ua/
8. Інформаційний реєстр лікарських засобів Державної служби лікарських засобів і виробів медичного призначення України, <http://www.drugmed.gov.ua/>

Навчально-методичне видання

Марченко Андріан Ігорович
Волошенюк Тетяна Василівна
Федоровська Мар'яна Іванівна

**ФАРМАКОЛОГІЯ. ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО СТИМУЛЮЮТЬ ФУНКЦІЇ
ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ: АНТИДЕПРЕСАНТИ,
ПСИХОСТИМУЛЯТОРИ, АНАЛЕПТИКИ**

*Конспект лекції
для здобувачів ЗВО III-IV рівнів акредитації
за спеціальністю 222 Медицина, III курсу*