Министерство Образования Украины

Украинский государственный Химико-Технологический Университет.

Курсовая работа

По курсу “Техрология биологически активных веществ”

с применением ЭВМ

По теме: “Серотонинотропные вещества”

**Выполнил: студент гр. 4-Ф-41**

**Пришедько Евгений Николаевич**

**Проверила: ас. кафедры ХТОВ**

**Парамонова Татьяна Григориевна**

Днепропетровск 2005

Оглавление

[1.Введение 4](#_Toc105749763)

[1.1. Эпидемиология депрессии 5](#_Toc105749764)

[1.2. Экономические аспекты заболевания 5](#_Toc105749765)

[1.3. История терапии антидепрессантами 6](#_Toc105749766)

[2. Общие положения 7](#_Toc105749767)

[2.1 Биохимия 7](#_Toc105749768)

[2.2 Исследование действия триптофана. 11](#_Toc105749769)

[2.3 Серотониновый синдром. 16](#_Toc105749770)

[3. История вопроса 25](#_Toc105749771)

[3.1. Начало 25](#_Toc105749772)

[3.2. Древняя Греция 27](#_Toc105749773)

[3.3. Древний Рим 28](#_Toc105749774)

[3.4. Средние века 31](#_Toc105749775)

[3.5. Лечение депрессии 34](#_Toc105749776)

[4. Классификация 37](#_Toc105749777)

[4.1. Классификация серотониновых рецепторов 37](#_Toc105749778)

[4.2. Классификация серотонинотропных средств. 39](#_Toc105749779)

[Клиническая классификация антидепрессантов 39](#_Toc105749781)

[5. Механизм биологической активности антидепрессантов 43](#_Toc105749782)

[5.1 Механиз мусваивания антидепрессантов. 43](#_Toc105749783)

[5.2. Механизм действия в соответствии с классификацией антидепрессантов. 49](#_Toc105749784)

[6.Методы получения некоторых серотонинотропных 59](#_Toc105749785)

[6.1 РЕЗЕРПИН. 59](#_Toc105749787)

[6.2 Серотонина адипинат. 62](#_Toc105749788)

[6.3 Мексамин 68](#_Toc105749789)

[6.4. Антидепрессанты дибензазепинового ряда. 73](#_Toc105749790)

[6.5 Синтез и исследование фталимидоалкилпиперазинов. 75](#_Toc105749791)

[7. Фармакопейный анализ 81](#_Toc105749792)

[Словарь 83](#_Toc105749793)

[Список использованной литературы 84](#_Toc105749794)

# 1.Введение

Серотонинотропные средства это средства, которые воздействуют на серотониновые рецепторы, угнетая или стимулируя выработку серотонина в организме. Антидепрессанты это большой подкласс серотонинотропных соединений, поэтому в данной работе речь пойдет в основном об антидепрессантах.

Антидепрессанты или тимоаналептики - это группа психотропных препаратов с преимущественным воздействием на патологически сниженное настроение или депрессивный аффект.

Эйфоризирующим действием они не обладают, так как у здоровых лиц повышения настроения не вызывают. Антидепрессанты применяются при целом ряде заболеваний и различных патологических состояниях. К нетрадиционным показаниям для проведения тимоаналептической терапии относятся:

- ряд психосоматических заболеваний (синдром раздражения толстого кишечника, пептическая язва, бронхиальная астма, нейродермиты и другие кожные болезни);

 - обсессивно-фобические расстройства;

 - панические атаки и другие тревожные синдромы;

 - нервная анорексия или булимия;

 - нарколепсия;

 - разнообразные болевые синдромы;

 - вегето-диэнцефальные кризы;

 - гиперкинетические нарушения у детей;

 - синдром хронической усталости;

 - алкоголизм и другие токсикомании.

**1.1. Эпидемиология депрессии**

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, примерно 4-5% населения земного шара страдает депрессиями, при этом риск развития большого депрессивного эпизода составляет 15-20%.

Депрессия является хроническим рецидивирующим заболеванием, причем повторные эпизоды возникают примерно у 60% больных. В 15% наблюдений пациенты, страдающие депрессией, совершают суицидальные попытки, что составляет примерно 60% от всех попыток самоубийства. Процент этот чрезвычайно высок, и смертность при депрессивных расстройствах лишь ненамного уступает этому показателю при сердечно-сосудистых заболеваниях. По американским прогнозам, к 2010-2030 гг. депрессии, рост которых наблюдается в геометрической прогрессии, выйдут на 1-е место в мире по распространенности, обойдя сердечно-сосудистые заболевания. При этом только 20% больных ищут медицинскую помощь, причем большинство из них обращаются к терапевтам. Те, в свою очередь, не всегда готовы к правильной диагностике, вследствие чего лишь 30% депрессий (из числа 20% обратившихся) диагностируются своевременно и лишь 25% пациентов получает необходимую антидепрессивную терапию. Трагичность этих цифр тем более очевидна, если учесть тот факт, что в 60-70% случаев адекватное лечение приносит желаемый эффект.

**1.2. Экономические аспекты заболевания**

Прямые затраты на лечение депрессии только в США в 1998 г. составили 5,8 млрд долларов, при этом непрямые затраты обошлись в 39,8 млрд долларов [из них потеря от нетрудоспособности - 28 млрд, от смертности (суицид) - 11,8 млрд].

Таким образом, общая сумма затрат достигала 45,6 млрд долларов, при этом стоимость медикаментов составила не более 3%. Понятно, что правильно проведенная терапия позволила бы не только сохранить жизни людей, но и избежать неоправданных затрат.

**1.3. История терапии антидепрессантами**

Как известно, тимоаналептическая терапия возникла чисто эвристическим путем, т.е. случайным образом. Поначалу R.G.Bloch в 1954 г. обратил внимание на антидепрессивные свойства известного противотуберкулезного препарата ипрониазида, а в 1957 г. R.Kuhn при изучении действия имипрамина при депрессии впервые применил термин "тимоаналептическое действие", т.е. повышающее настроение. По своей химической структуре имипрамин близок хлорпромазину, открытому ранее нейролептику; однако имипрамин не обнаружил антипсихотических свойств. Его пытались использовать как антигистаминный препарат, применяли в дерматологии при лечении крапивницы и именно тогда обнаружили его антидепрессивное действие. Вслед за этим было синтезировано большое количество различных антидепрессантов, многие из которых являются базовыми средствами лечения депрессий [1].

**2. Общие положения**



5-гидрокситриптамин (серотонин) является одним из физиологически активных биогенных аминов в организме животных и человека. Несмотря на широкое распространение этого биокатализатора в природе, содержание его обычно бывает настолько незначительно, что до недавнего времени не было известно ни одного природного источника, из которого можно получать его в сколько-нибудь значительных количествах. Впервые природный серотонин был выделен в 1959 г. из коры облепихи крушиновидной [2].

## 2.1 Биохимия

Образуется серотонин из триптофана, когда сначала под влиянием 3 триптофангидросилазы получается 5 – окситриптофан(5-ОТФ), а за тем с помощью декарбоксилазы – серотонин. Синтезированный в организме человека и животных амин содержится в энтерохромаффинных клетках кишечника (до 90% от общего количества), в тромбоцитах, тучных клетках, коже, ткани легких, селезенке, почках, печени. В ЦНС большее количество серотонина обнаруживается в гипоталамусе и в среднем мозге, меньшее - в таламусе, гипокамисе мозжечке неокортексе и сером веществе спинного мозга [3, 4].



Накапливается серотонин в клеточных депо в форме гранул(до 5%) и в свободной форме – (до 25%).

По количеству и разнообразию выполняемых ф-ий серотонин занимает одно из первых мест среди других физиологически активных веществ. ОДНИМ ИЗ ОСНОВНЫХ СВ-В является его способность вызывать сокращение кладких мышц (кровеносные сосуды, бронхи, жкт, матка), стимулировать симпатические ганглии повышать тромбопластическую активность крови.

Серотонин применяется в качестве лекарственного средства. Эффект связан с периферическим сосудосуживающим действием, способностью повышать агрегацию тромбоцитов и укорачивать время кровотечения.

Применяют для лечения геморрагического синдрома при различных патологических состояниях, в том числе болезни Верльгофа, гипо- и апластической анемии, тромбастении, геморрагическом васкулите, геморрагическом синдроме при лечении цитостатическими средствами в онкологии. Серотонин способствует повышению стойкости капилляров и уменьшению длительности кровотечения [3].

Серотонин используется при лечении злокачественных новообразований совместно с рентгенотерапией.

В результате эксперимента была установлена противоопухолевая активность серотонина по отношению к опухоли Эрлиха, саркоме Иенсена, карциоме Герена, меланоме Гардинга-Пасси. Действие серотонина на опухоль основано на избирательном уменьшении кровоснабжения опухолей [2].

**Физиологическая роль серотонина в ЦНС доказана:**

а) в регуляции циклов сна – бодрствования и в организации медленно – волнового сна;

б) в механизме восприятия боли (болевая чувствительность понижается при увеличении содержания амина, т. е. при активации серотонинонергических структур системы мозга);

в) в регуляции сексуального поведения (снижение уровня серотонина в мозге приводит к повышению половой активности и наоборот;

г) в механизмах формирования Эмоционального состояния и памяти (серотонин способствует переходу нейродинамической фазы фиксации следов памяти в фазу структурнометаболических изменений, т. е. преобразованию кратковременной памяти в долговременную).

Кроме того, предпологают, что нарушение обмена серотонина имеет значение в патогенезе депрессивных состояний шизофрении и эпилепсии (преимущественно дефицит амина).

Функциональная недостаточность серотонинонергической системы мозга, очевидно, служит основным патогенетическим фактором в развитии гиперкинезов. Показано также, что во время приступов мигрени в крови и мозге содержание серотонина падает, а после окончания приступа – повышается, хотя обнаружена хорошая профилактическая эффективность некоторых прямых антогонистов этого амина. Извесна роль серотонина как медиатора воспаления и аллергических реакций [3].

Поскольку список столь велик и включает в себя столь широкий спектр повседневных реакций (от угнетенного настроения до крайней агрессивности), некоторые из исследователей склоняются к мнению о том, что понять как работает серотонин в теле здорового и больного человека, можно лишь в том случае, если исходить из нормы - его обычной роли а регулировании настроения, душевных побуждений и аппетита. Когда серотонинная система выводится из равновесия, последствия этого оказываются самыми различными. В зависимости от генетической предрасположенности к влиянию окружающей среды этот дисбаланс находит конечное выражение в мигрени, переедании, алкоголизме, навязчиво-депрессивном синдроме, собственно депрессии или утрате контроля над порывами.

Конечно, Вы спросите: "Почему?", "Как это работает?", "Кто это сказал?", и главное "Чем докажите?". Для Вас найдутся ответы на некоторые из них. Самый первый вопрос, несомненно прозвучит так "Что особого представляет этот самый Серотонин?"

Серотонин - это нейротрансмиттер, сложное органическое вещество, молекулы которого осуществляют взаимосвязь и взаимодействие клеток нервной ткани. Без нейротрансмиттеров мы были бы не в состоянии думать, ощущать, двигаться и вообще жить. Серотонин также делает двойную работу в сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной системах. Он помагает регулировать расширение и сужение кровеносных сосудов, а также обеспечивает функционирование тромбоцитов, кровяных бляшек, придающих крови свертываемость, благодаря чему происходит смыкание и заживание ран. Серотонин также вынуждает сокращаться гладкую мускулатуру, способствуя продвижению пищи по кишечному тракту в процессе пищеварения.

К настоящему времени идентифицировано около тридцати нейространсмиттеров. Все эти нейротрансмиттеры работают совместно, формируя наши мысли, ощущения, решения и действия. Хотя кора головного мозга, хорошо нам известное морщинистое "серое вещество", несет полную ответственность за принятие всех "исполнительных" решений, мозг, похоже опирается в своей работе на принципы демократии. В обработке исходной информации, помогающей мозгу установить, когда следует есть и спать, ощущать боль, испытывать упадок сил, или их подъем и настроения, участвуют многие центры мозга. Многочисленные нейротрансмиттеры и мозговые центры образуют систему контроля и сопоставления информации. Можно с уверенностью предположить, что к выполнению каждой из многих срочных работ мозга подключены более чем один трансмиттер и более чем одна группа нервных клеток. Благодаря этому возможен и осуществляется "подхват" функции дублером, если основной центр или нейротрансмиттер почему-либо не срабатывают. Одна из главных ролей серотонина заключается в котнтроле над эффективностью работы других нейротрансмиттеров. По существу, с помощью серотонина производится сортировка и установление приоритетности сообщений, посылаемых с другими нейротрансмиттерами: именно серотонин дает им "красный, желтый или зеленый свет". Это объясняет, почему серотонин оказывает столь глубокое и сильное влияние на наше настроение и поведение, хоть и не действует при этом в одиночку. Здесь уместно вспомнить высказывание Томаса Карью, ученого из Йельского университета: "Серотонин лишь один из оркестрантов молекулярного оркестра. Но это не трубач или виолончелист, скорее это дирижер, организующий слаженную работу мозга" [2].

## 2.2 Исследование действия триптофана.

После того как было установлено, что антидепрессанты обладают адрено- и серотонинопозитивными эффектами и патогенез эндогенной депрессии связан с дефицитом норадреналина и серотонина, было естественно применить эти моноамины в качестве антидепрессивного средства. Однако, поскольку серотонин и норадреналин не проникают через гематоэнцефалический барьер, для лечения депрессии были использованы их предшественники: триптофан, 5-окситриптофан (5-ОТФ) и ДОФА,. которые хорошо проходят к клеткам мозга. Незаменимая аминокислота триптофан превращается в организме в 5-ОТФ, который, в свою очередь, превращается в серотонин (5-окситриптамин). ДОФА образуется из незаменимой аминокислоты тирозина и превращается в дофамин, который является медиатором дофаминергических нейронов и предшественником норадреналина. Все биогенные амины и их предшественники в живом организме являются лево-вращающими изомерами. Часть поступающего с пищей триптофана подвергается в печени воздействию триптофанпирролазы, которая активирует окисление триптофана (кинурениновый путь), в результате чего уменьшается его доля, идущая на синтез 5-ОТФ и, далее, серотонина. Триптофанпирролаза активируется глюкокортикоидами (положительная индукция фермента), вследствие чего при стрессе и в утренние часы, когда уровень кортизола увеличен, большее количество триптофана метаболизируется по кинурениновому пути. Триптофанпирролаза индуцируется также субстратом, т. е, триптофаном. В плазме крови триптофан находится в связанной форме с альбуминами. Неэстерифицированные жирные кислоты конкурируют с триптофаном за альбумины, и увеличение их уровня в плазме приводит к увеличению концентрации свободного триптофана. Лимитирующим ферментом в синтезе серотонина является триптофангидроксилаза, превращающая триптофан в 5-ОТФ, однако этот фермент в норме не насыщен субстратом.

Поэтому важную роль в образовании серотонина в мозге играет скорость транспорта триптофана через гематоэнцефалический барьер [Curzon G., 1980].

Предшественники серотонина триптофан и 5-ОТФ используются при лечении депрессии почти 20 лет, но, тем не менее, до сих пор данные об их эффективности остаются противоречивыми. Так, Н. Van Praag (1982) приводит суммарные данные 14 работ о применении 5-ОТФ, причем положительные результаты были получены в 12 исследованиях, а отрицательные — в двух. Антидепрессивное действие 5-ОТФ в дозах от 50 до 3000 мг в день было обнаружено у 191 из 350 лечившихся больных.

 Однако в вышедшей за 2 года до этого обзорной статье R. Tissot, H. Shafner (1980) приводятся результаты 5 исследований, причем в 3 из них положительный эффект полностью отсутствовал, а в 2 — был неопределенным. Сопоставление этих обзоров показывает, как трудно получить достоверное представление о терапевтическом действии психотропных препаратов, основываясь только на литературных данных, и насколько теоретические установки авторов влияют на подбор и оценку чужих работ.

В собственных исследованиях Н.Van Praag сравнивал 5-ОТФ с наиболее сильным трициклическим антидепрессантом — хлоримипрамином — и пришел к заключению, что они равноэффективны при лечении «витальной депрессии» — униполярной и биполярной, а их сочетание обладает более сильным антидепрессивным действием, чем каждый из препаратов в отдельности.

Суточная доза 5-ОТФ в этом исследовании составляла всего лишь 200 мг, но он применялся в сочетании с периферическим ингибитором декарбоксилазы, что уменьшало превращение 5-ОТФ в серотонин на периферии и, соответственно, увеличивало его поступление в мозг.

Еще более неопределенны данные об антидепрессивном действии 1-триптофана: в обзоре Н. Van Praag (1982) приводятся результаты 10 работ, причем в 5 из них триптофан по терапевтическому действию приравнивался к имипрамину или амитриптилину, в 3 — антидепрессивный эффект отсутствовал, а в 2 — он превосходил плацебо. Эффективность триптофана при биполярном течении МДП была значительно выше, чем при монополярном. Дозы триптофана составляли от 3 до 16 г в сутки. В большинстве работ он применялся в сочетании с аскорбиновой кислотой, пиридоксином и в одной — с никотинамидом.

Согласно Н. Van Praag (1982), антидепрессивный эффект 5-ОТФ является несомненным, в то время как терапевтическое действие триптофана слабее и в ряде случаев — сомнительно. Это различие вполне объяснимо, так как 5-ОТФ является непосредственным предшественником серотонина, в то время как триптофан должен предварительно превратиться в 5-ОТФ, причем, как указывалось ранее, значительная часть триптофана может уйти по кинурениновому пути метаболизма, а интенсивность этого превращения зависит от ряда факторов.

Таким образом, использование 1-триптофана в качестве самостоятельного антидепрессивного средства представляется малоперспективным, тем более, что как показывают наши и литературные данные, его терапевтическое действие при достаточно долгом применении имеет тенденцию к истощению, а препарат вызывает значительные побочные явления.

Существуют различные способы повысить эффективность триптофана: так, его сочетали с аскорбиновой кислотой, однако, учитывая, что она активирует синтез кортикоидов, которые индуцируют триптофанпирролазу, ценность такой комбинации представляется сомнительной. Пиридоксин (витамин В6)—кофермент декарбоксилазы, участвующей в синтезе серотонина, наиболее часто применяется в сочетании с триптофаном. Последние годы вместе с триптофаном обычно назначают два вещества, тормозящие триптофанпирролазу: никотинамид и аллопуринол. Однако эти данные были получены в опытах in vitro и на крысах. A. Green и соавт. (1980) показали, что у людей оба препарата не усиливают терапевтическое действие триптофана. Наиболее эффективной комбинацией является сочетание триптофана с ингибиторами МАО (моноаминооксидазы).

Нами было проведено лечение 1-триптофаном 22 больных эндогенной депрессией. У 14 депрессивные состояния характеризовались затяжным течением (1 год и более), низкой терапевтической чувствительностью и значительной тяжестью симптоматики. 16 больных получали ниамид в дозах до 300 мг/день до начала лечения триптофаном, причем последние 2 нед их состояние оставалось стабильным. Остальные больные получали триптофан «в чистом виде». Оптимальные суточные дозы 1-триптофана составили 6… 7 г. Как правило, их увеличение вызывало побочные эффекты и не приводило к дальнейшему улучшению состояния больных. Очевидно, это объясняется тем, что триптофан, являясь субстратом триптофанпирролазы, в больших количествах активирует этот фермент. Большую часть дозы мы распределяли на вечерние часы, когда уровень кортизола минимален.

У 2 из 16 больных, получавших триптофан вместе с ниамидом, через 1… 2 нед отмечалось полное исчезновение депрессивной симптоматики, которое нельзя было связать со спонтанной ремиссией, учитывая затяжное течение фазы и то, что первые признаки улучшения наступили через несколько дней после начала лечения триптофаном, У 12 больных наступило значительное смягчение депрессии. Это улучшение нельзя было приписать действию одного ниамида, поскольку последние недели он не проявлял терапевтического эффекта. Учитывая неблагоприятное течение и резистентность по отношению к терапии у отобранных больных, полученные результаты представляются обнадеживающими. У 6 больных, получавших только 1-триптофан, глубина депрессии была меньше и у 4 из них фазы не были затяжными. У 1 больной наступило полное исчезновение депрессивной симптоматики и через 2..3 дня возникла мания, а у 1—отмечалось значительное улучшение.

Таким образом, в практическом отношении триптофан недостаточно эффективен в качестве антидепрессанта, но в некоторых случаях резистентной к терапии депрессии он может потенцировать действие ингибиторов МАО. Кроме того, исследование антидепрессивного эффекта триптофана имеет важное значение для изучения патогенеза эндогенной депрессии, так как его терапевтическое действие указывает на роль серотонина. Анализ литературных данных и собственные наблюдения позволяют нам прийти к заключению, что 1-триптофан обладает отчетливым, хотя и не сильным, антидепрессивным действием.

В отношении антидепрессивного эффекта ДОФА мнение большинства исследователей сходится: этот препарат не обладает отчетливым терапевтическим действием при эндогенной депрессии. Оно обычно исчерпывается повышением двигательной активности, и при биполярном течении МДП возможна смена депрессии манией. В то же время имеются данные об утяжелении и возникновении депрессивной симптоматики в процессе длительного лечения ДОФА за счет снижения содержания серотонина в мозге. Вероятное объяснение столь низкой эффективности ДОФА заключается в том, что при приеме этого прекурсора в организме увеличивается содержание дофамина и его метаболитов, но не З-метокси-4-оксифенилгликола — главного метаболита норадреналина в центральной нервной системе [Gelenberg A. et al., 1982], т. е. ДОФА в основном идет на синтез дофамина, а не норадреналина [7].

## 2.3 Серотониновый синдром.

СЕРОТОНИНОВЫЙ СИНДРОМ - потенциально тяжелое побочное действие селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

В настоящее время известно много лекарственных средств, влияющих на обмен серотонина (5-гидрокситриптамина, 5-НТ), которые используются для лечения депрессии, тревожных состояний, мигрени, рвоты. Серотониновый синдром был впервые описан Oates и Sjoerdsma в 1960 году у пациентов с депрессией. В современной медицинской литературе число сообщений о нем постоянно возрастает. Это связано с тем, что повысилась частота назначения препаратов, влияющих на серотонинергическую систему.

Серотониновый синдром возникает преимущественно при назначении комбинаций различных серотонинергических средств и характеризуется триадой психических, нервно-мышечных и вегетативных расстройств. Теоретически любой из серотонинергических препаратов или их комбинация могут спровоцировать развитие серотонинового синдрома.

В большей части публикаций описывается развитие серотонинового синдрома при использовании комбинации необратимых неселективных ингибиторов МАО(моноаминооксидазы) с такими серотонинергическими средствами, как антидепрессанты (кломипрамин, имипрамин), опиоиды (петидин, декстрометорфан), L-триптофан, литий. Кроме ингибиторов МАО к средствам, способным вызвать развитие этого синдрома, относятся селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина – SSRI (СИОЗС). Этот новый класс антидепрессантов все чаще находит свое применение при депрессиях, обсессивно-компульсивном расстройстве, булимии. У них меньше побочных действий и они менее токсичны, чем трициклические антидепрессанты. СИОЗС в США назначают чаще, чем трициклические антидепрессанты. В Германии используют 4 представителя этого класса: циталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин. Несмотря на то, что в целом СИОЗС реже вызывают побочные явления, чем ранее применявшиеся антидепрессанты, осложнения лечения и опасные взаимодействия с другими препаратами для них не являются редкостью. К тяжёлым осложнениям терапии СИОЗС относится серотониновый синдром.

Серотониновый синдром при лечении СИОЗС

Серотониновый синдром во время лечения СИОЗС как правило, возникает при одновременном назначении с другими серотонинергическими средствами, чаще всего при одновременном или последовательном применении с неселективными необратимыми ингибиторами МАО — изокарбоксазидом, фенилзином и транилципромином, а также комбинируют их с селективным обратимым ингибитором МАО-А — моклобемидом, селективным обратимым ингибитором МАО-Б — селегилином, тразодоном, нефазодоном, литием, кломипрамином, амитриптилином. Развитие серотонинового синдрома может также спровоцировать одновременное назначение СИОЗС c буспироном, карбамазепином, L-триптофаном, декстрометорфаном, трамадолом, применяемыми при мигрени дигидроэрготамином и суматриптаном, антипаркинсоническим препаратом леводопа. Появляются отдельные сообщения о возникновении серотонинового синдрома при монотерапии СИОЗС в начале курса терапии, при резком повышении их дозировки или интоксикации.

Клиника и диагностика

Наиболее частыми симптомами серотонинового синдрома являются атаксия, миоклонии, гиперрефлексия, гипергидроз, тремор, ригидность мышц, возбуждение, спутанность сознания. Изменения поведения относятся к наиболее ранним его симптомам и часто неправильно интерпретируются как ухудшение течения или обострение основного психического заболевания. Это может приве- сти к опасному повышению дозировки ответственного за развитие синдро ма лекарства.

Клиническая картина серотонинового синдрома может включать в себя и другие симптомы: гипертермию (более 40,5°C), которая представляет опасность для жизни некоторых больных, эпилептиформные припадки, дыха- тельную недостаточность, диссеминирующую внутрисосудистую коагулопатию, рабдомиолиз, печеночную, почечную и мультиорганную недостаточности. В ли- тературе описано, по меньшей мере, 12 случаев смерти от серотонинового синдрома.

Синдром обычно развивается вскоре после повышения дозы препарата или добавления к нему другого медикаментозного средства с серотонинергическим действием. В половине опубликованных случаев симптомы возникали в течение первых двух часов, в 25 % — позже, чем через сутки после изменения режима дозиро. В отдельных сообщениях описано возникновение синдрома после отмены СИОЗС и назначения ингибиторов МАО, причем последние назначались через несколько недель после отмены СИОЗС. Наиболее часто так бывает после назначения флуоксетина, так как он сам имеет период полувыведения 1 — 3 дня, а его активный метаболит норфлуоксетин — 1 — 3 недели. Норфлуоксетин можно обнаружить в крови даже через 6 недель после отмены флуоксетина. На основании этих данных рекомендуется делать перерыв между отменой СИОЗС и назначением ингибиторов МАО либо других серотонинергических веществ: для флуоксетина — 5 недель (у пожилых пациентов — 8 недель), для сертралина, пароксетина и флувоксамина — 2 недели.

**Возможные клинические и клинико-химические проявления серотонинового синдрома.**

1)Изменения в психическом статусе:

Ажитация, тревого, делирий, эйфория, маниакальный синдром, галлюцинации, спутанность сознания, мутизм, кома.

2)Симптомы вегетативной дисфункции:

Боли в животе, диарея, гипертермия (от субфебрилитета до 42° и выше), головные боли, слезотечение, мидриаз, тошнота, тахикардия, тахипноэ, колебания артериального давления

3)Нервно-мышечные нарушения:

Акатизия, двусторонний симптом Бабинского, эпилептиформные припадки, гиперрефлексия, нарушения координации миоклонии, горизонтальный и вретикальный нистагм, окулогирные кризы, опистотонус, парастезии, регидности мышц, тремор.

4)Вторичные осложнения

Повышенная концентрация креатинкинина, диссеминирующая внутрисосудистая коагулопатия, миоглобинурия, почечная, печеночная и мультиорганная недостаточность, рабдомиолиз.

Не существует специфических лабораторных исследований, данные которых можно было бы использовать в диагностике серотонинового синдрома. Они важны для диагностики осложнений (метаболического ацидоза, диссеминирующей внутрисосудистой коагулопатии, рабдомиолиза) и наблюдения за больным. Определение плазматических концентраций серотонергических препаратов особой роли не играет, так как в большинстве случаев серотонинового синдрома они не превышают допустимого уровня, а их наличие в токсических концентрациях не является обязательной предпосылкой для его развития. Диагноз основывается на клинических симптомах, особенностях действия принимаемых препаратов и результатах исключения болезней с похожей клинической картиной.

Sternbach предложил следующие критерии для диагностики серотонинового синдрома:

***а)*** с началом терапии серотонинергическим веществом, или с повышением его дозы, или с добавлением другого серотонинергического вещества связаны как минимум 3 из ниже описанных симптомов:

Ажитация Лихорадка

Гиперрефлексия Миоклонии

Диарея Нарушения координации

Диафорез (Гипергидроз. - Примеч. ред.) Потрясающий озноб

Изменения психического статуса (спутанность, гипомания) Тремор

***б)*** исключены другие возможные причины — инфекции, метаболические нарушения, интоксикации препаратами, синдром отмены и др.;

в) непосредственно перед возникновением симптомов болезни пациенту не назначали нейролептик или не повышали его дозу (если он был назначен давно).

Дифференциальный диагноз

Прежде всего необходимо дифференцировать серотониновый синдром и такие состояния как, энцефалит, злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), злокачественную гипертермию, кататонию, а также различные интоксикации (**табл. 2.2**). Из-за сходства клинической картины серотонинового синдрома и ЗНС, дифференцировать эти состояния иногда трудно. ЗНС представляет собой идиосинкразическую реакцию при применении нейролептиков — чаще всего нейролептиков с выраженным действием на D2-рецепторы и, в особенности, депо-нейролептиков. ЗНС практически никогда не возникает при монотерапии антидепрессантами. ЗНС характеризуется изменениями психического статуса, тяжелой гипертермией, ригидностью мышц, вегетативными нарушениями (колебаниями артериального давления, аритмиями).

**Состояния, которые необходимо отличать от серотонинового синдрома**

Болезни (состояния) Интоксикации

Энцефалиты Холинолитикам

Гипертиреоидизм Амфетаминами

Гипертонический криз Литием

Кататония LSD

Злокачественный нейролептический синдром Кокаином

Злокачественная гипертермия Ингибиторами МАО

Септицемия Фенциклидином

Синдром “ригидного человека” Салицилатами

Столбняк Стрихнином

Латентный период, от назначения нейролептика или повышения его дозы до появления признаков ЗНС, обычно продолжается от 3 до 9 дней. Концентрация креатинкиназы повышена почти у всех пациентов с ЗНС. У части пациентов наблюдается также рабдомиолиз, миоглобинурия и полиморфно-ядерный лейкоцитоз.

Таким образом, и у больных ЗНС, и у пациентов с серотониновым синдромом наблюдаются гипертермия, ригидность мышц, вегетативные нарушения, изменения в психическом состоянии, повышение активности креатинкиназы. Серотониновый синдром можно охарактеризовать как первичное виперсе ротонинергическое состояние, тогда как ЗНС возникает преимущественно в связи с блокадой дофаминовых рецепторов.

Для дифференциации ЗНС и серотонинового синдрома можно использовать следующие критерии:

***а)*** серотониновый синдром дебютирует, как правило, с выраженного психомоторного возбуждения в форме делирия, который сочетается с артериальной гипертензией, миоклониями, гиперрефлексией и эпилептиформными припадками. У больных с ЗНС наблюдаются акинетический ступор, гипорефлексия и колебания артериального давления;

***б)*** при серотониновом синдроме симптоматика развивается быстрее (чаще в течение нескольких часов после назначения препарата или повышения его дозы);

***в)*** гипертермия, повышение уровня креатинкиназы и лейкоцитоз при ЗНС более выражены, чем при серотониновым синдромом;

***г)*** при ЗНС не бывает мидриаза.

Исходя из общности клинической картины обоих состояний, можно предположить, что патофизиологические механизмы их развития схожи.

**Патогенез**

Серотониновый синдром чаще возникает при комбинированном назначении серотонинергических медикаментозных средств. Это ведет к повышению концентрации серотонина в ЦНС посредством различных механизмов:

1. Повышение синтеза серотонина (L-триптофан).

2. Прямое воздействие на серотониновые рецепторы (литий, буспирон).

3. Повышение высвобождения серотонина из пресинаптической мембраны (этанол, кокаин, декстрометорфан, петидин, фенфлурамин).

4. Уменьшение обратного захвата серотонина (кломипрамин, тразодон, циталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, декстрометорфан, петидин, фенфлурамин).

5. Уменьшение распада серотонина (ингибиторы МАО, имипрамин).

Кроме фармакодинамических взаимодействий, определенную роль играют и фармакокинетические взаимодействия. Флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин в различной степени угнетают активность изоферментов цитохрома-Р450. Это ведёт к замедлению метаболизма тех серотонинергических веществ, которые являются субстратом для цитохрома-Р450, что может повысить риск развития серотонинового синдрома. Так, Skop et al. описали развитие серотонинового синдрома после одновременного назначения пароксетина, который является сильным ингибитором цитохрома-Р4502 D6 , и декстрометорфана, который является для него субстратом и эталонным веществом для фенотипирования полиморфизма CYP2 D6 . В данном случае, наряду с армакодинамическими по-видимому, имеют значение и фармакокинетические взаимодействия.

Точные механизмы развития серотонинового синдрома неизвестны. Предполагают, что он развивается при комбинированной стимуляции 5-HT1A и 5-HT2-рецепторов. Серотонин может связываться с многочисленными субтипами пре- и постсинаптических 5-НТ рецепторов. Важную роль в механизме развития синдрома играет стимуляция этих рецепторов в дорсальных и срединных ядрах шва мозгового ствола и спинного мозга. Могут также играть роль врожденные и приобретенные факторы, такие, как изменение периферического метаболизма серотонина, нарушения биотрансформации серотонинергических веществ, активация других субтипов серотониновых рецепторов и взаимодействия с другими нейротрансмиттерными системами.

**Частота**

Популяционные проспективные исследования серотонинового синдрома редки. Данные о частоте его возникновения вообще и при лечении СИОЗС в частности отсутствуют. Полная клиническая картина серотонинового синдрома встречается, вероятно, достаточно редко. Однако отдельные его симптомы появляются достаточно часто у больных, получающих серотонинергические препараты. Серотониновый синдром представляет собой, по-видимому, конечную часть спектра эффектов, которые возникают во время монотерапии или комбинированного применения серотонинергических медикаментозных средств. Определенную роль играют такие факторы, как исходное клиническое состояние пациента, действие дополнительно назначенных препаратов, физическая нагрузка, которые могут привести к тому, что у пациента может проявиться полная картина серотонинового синдрома.

**Лечение**

Проспективные исследования, касающиеся терапии серотонинового синдрома, отсутствуют. Стратегия лечения в основном опирается на данные, полученные при экспериментах на животных или из описаний отдельных случаев. Чаще всего серотониновый синдром протекает без тяжелых последствий. Основное мероприятие — отмена всех серотонинергических препаратов, что у большинства пациентов приводит к быстрому уменьшению симптомов в течение 6 – 12 часов, и к их полному исчезновению в течение суток. Лечение в легких случаях включает госпитализацию, для уменьшения миоклоний назначают бензодиазепины (диазепам, лоразепам), для понижения температуры тела применяют парацетамол и внешнее охлаждение. Подъем температуры тела до 40,5°C и более свидетельствует об угрозе для жизни пациента. Таким пациентам необходимы интенсивное внешнее охлаждение, эндотрахеальная интубация, перевод на ИВЛ и введение миорелаксантов. Перевод на ИВЛ и введение миорелаксантов бывают эффективными при лечении гипертермии и предупреждение таких её осложнений, как рабдомиолиз и внутрисосудистая диссеминирующая коагулопатия. Появились сообщения об эффективности неспецифических антагонистов 5-НТ1 и 5-НТ2-рецепторов метисергида и ципрогептадина.

**Заключение**

Серотониновый синдром — это, как правило, благоприятно протекающее, однако в некоторых случаях опасное для жизни осложнение при лечении серотонинергическими средствами. К его развитию может привести широкий спектр лекарств, в том числе СИОЗС. Чтобы уменьшить вероятность его развития, необходимо, по возможности, отказаться от комбинации различных серотонинергических лекарств или проводить такое лечение под строгим наблюдением врача. Так как типичной клинической картины синдрома не бывает, изменения психического статуса, вегетативные и нейромышечные симптомы у больных, получающих лечение СИОЗС, должны расцениваться как возможные признаки серотонинового синдрома. Немедленная отмена всех серотонинергических веществ приводит в большинстве случаев к быстрому исчезновению симптоматики [5].

**3. История вопроса**

## 3.1. Начало

Депрессия не является расплатой человечества за грехи или модной болезнью, появившейся в последнее время. Нам неизвестно, когда человек впервые ощутил на своей груди ее тяжелую длань, но известно, что депрессивными расстройствами страдали еще люди, жившие в каменном веке. Эта информация получена в итоге широкомасштабных исследований, которые проводились в первой половине 20 века. В то время на Земле было еще много глухих нетронутых уголков, в которых, по законам первобытнообщинного строя, жили люди. Исследования показали, что древние люди, так же как и наши современники, были подвержены различным расстройствам психики, среди которых - и депрессивные расстройства.

Депрессия стара как мир. Еще жрецы Древнего Египта в 4 тысячелетии до н.э. лечили людей, у которых наблюдалось патологическое состояние тоски. Жрецы Древней Индии считали, что уныние, впрочем как и другие душевные заболевания, были вызваны одержимостью, в связи с чем специально обученные жрецы занимались изгнанием злых духов.

Самый ранний, из дошедших до нас эпизодов, описывающих депрессию, можно найти в Библии. Правда тогда еще не было ни слова «депрессия», ни употреблявшегося ранее слова «меланхолия», но была история, повествующая о первом царе иудеев Сауле, жившем в 11 в. до н.э. Это был гневный и мрачный человек погрязший в отчаянии: «а от Саула отступил Дух Господень, и возмущал его злой дух от Господа» (Библия, глава 16). Шло время, и Саула все чаще одолевали приступы мрачного настроения, все реже наступали светлые периоды.

Слуги Саула подсказывают, что ему станет легче, если он услышит игру лютни. Они находят Давида, "умеющего играть, человека храброго и воинственного, и разумного в речах и видного собою". "Отраднее и лучше» становится Саулу, когда Давид играет и вскоре "злой дух отступает от него". Но черная зависть к Давиду разъедает сердце Саула, все больше страдает его самолюбие - все, что с таким трудом доставалось Саулу, легко дается Давиду. Прежде всего его ранит то, что после победы над Филистимлянами народ славит в песнях не его, а Давида: "Саул истребил тысячи, а Давид – десятки тысяч". Он сокрушается о потере признания народом и понимает, что это плоды его дел. Он жаждет признания и обожания от народа, но понимание несбыточности этого желания превращается в слепую ярость, когда он бросает в Давида копье. Копье пролетает мимо, и Саул испытывать страх и ненависть по отношению к Давиду. Давид становится “врагом его на всю жизнь”.

В этой библейской истории четко проявляются признаки, характерные для депрессии. Это в первую очередь мрачное, подавленное настроение, агрессия, страх, ненависть, зависть. Так же среди причин “депрессивного” настроения Саула – его чувство вины перед Господом, поскольку однажды он нарушил слово Господне. Все это все глубже и глубже вгоняет Саула в депрессию и в конце концов приводит к тому, что Саул кончает жизнь самоубийством, бросившись на меч.

Многие места из Книги Псалмов свидетельствуют о том, что и сам Давид испытывал нападения тяжелого давящего уныния. "Нет мира в костях моих от грехов моих; я совсем поник, весь день сетуя хожу; я изнемог и сокрушен чрезмерно; кричу от терзаний сердца моего" (Пс. 37.4.7.9). "Утомлен я воздыханиями моими, каждую ночь омываю ложе мое, слезами моими омочаю постелю мою" (Пс.6.7). «Не удаляйся от меня, ибо скорбь близка, а помощника нет!» (Пс. 21.12) и др. Печален стих царя Соломона, повествующий о суете сует.

**3.2. Древняя Греция**

Еще у Гомера в "Илиаде" (7-8 в до н.э.) встречается описание депрессии, когда герой Беллерофонт "по Алейскому полю скитался кругом, одинокий, сердце глодая себе, убегая следов человека".

В своих трудах великий философ и врач Пифагор Самосский (570-500 г. до н.э.) при приступах печали или гнева рекомендовал уйти от людей и, оставшись одному, «переварить» это чувство, добившись успокоения души. Также он был первым в истории приверженцем музыкотерапии, рекомендуя в часы уныния слушать музыку, в частности гимны Гесиода.

Демокрит (460-370 г. до н.э) рекомендовал в моменты грусти созерцать мир и анализировать собственную жизнь. Это позволяет избавиться от страстей, ибо, как он полагал, именно от них и идут все беды.

Сам термин депрессия (от лат. depressio - подавление) появился сравнительно недавно - в XIX веке. На протяжении более чем двух тысяч лет депрессию называли меланхолией. Этот термин впервые введено в обиход великим врачом древности Гиппократом (460-370 г до н.э). Меланхолия, в переводе с греческого, дословно означает melaina chole – черная желчь.

Гиппократ приводил два значения слова «меланхолия». Во-первых – меланхолическим он обозначил один из четырех темпераментов человека, в организме у которого преобладает черная желчь - меланхолики «боятся света и избегают людей, они полны всевозможных опасностей, жалуются на боли в животе, словно их колют тысячами иголок».

Во-вторых – это меланхолия как болезнь:: «Если чувство страха и малодушия продолжаются слишком долго, то это указывает на наступление меланхолии... Страх и печаль, если они долго длятся и не вызваны житейскими причинами, происходят от черной желчи». Он также описал симптомы, характерные для меланхолии – это отвращение к пище, уныние, бессонница, раздражительность и беспокойство. На то, что причину заболевания следует искать в человеческом мозге, догадывались еще предшественники Гиппократа (Пифагор и Алкмеон), но именно Гиппократ впервые записал, что «надо знать, что ... огорчения, печаль, недовольства и жалобы происходят от мозга... От него мы становимся безумными, нас охватывает тревога и страхи либо ночью, либо с наступлением дня».

Аристотель (384-322 г. до н.э.) задал вопрос, который привел спустя две тысячи лет к созданию в рамках lossofsoul.com рубрики «Великие депрессии или великие в депрессии». Вопрос звучал следующим образом «почему люди, блиставшие талантом в области философии, или в управлении государством, или в поэтическом творчестве, или в занятиях искусством – почему все они по-видимому были меланхоликами? Некоторые из них страдали разлитием черной желчи, как, например, среди Героев – Геракл: именно он, как полагали, был такой меланхоличной природы, а древние по его имени, называли священную болезнь Геракловой. Да, несомненно, а многие другие герои, как известно, страдали той же болезнью... А в позднейшее время также Эмпедокл, Сократ и Платон и многие другие замечательные мужи» (Проблемы XXX,I).

Платон (428-348 г. до н.э.) в своих трудах описывал состояние депрессии и мании. Он описывал состояние мании, как заболевание «правильного» неистовства, происходящего от муз – это дает поэтическое вдохновение и говорит о преимуществе носителя этого заболевания перед обычными людьми с их житейской рассудочностью.

###

## 3.3. Древний Рим

Но наиболее близко подобрался к сущности меланхолии в своих «Беседах о Тускулапах» Марк Тулий Цицерон (106-43 г. до н.э.) – римский оратор, политик и писатель. В этих строках, написанные более двух тысяч лет назад, настолько точно и ясно описывается состояние депрессии, что многие исследователи полагают - это мог сделать только человек, который сам пережил приступ тяжелой депрессии. Цицерон писал что «страх и скорбь возникают от мыслей о зле. Именно страх есть мысль о великом зле предстоящем, а тоска – о великом зле уже наличном и к тому же свежем, от которого естественно встает такая тоска, что мучающемуся кажется, что он мучается поделом. Эти то волнения, словно некие фурий напускает на нашу жизнь неразумие человеческое». Он подчеркивает, что «всякое умственное расстройство есть бедствие, скорбь же или печаль подобно настоящей пытке». Если страх вызывает подавленность, то скорбь кроет в себе «изнурение, маразм, мучение, сокрушение, искажение и, наконец, разрушение, разгрызение, уничтожение, уничтожение совсем ума». Он приводит мнение греческого философа Хризиппиуса, называвшем депрессию как бы «растлением самого человека». Цицерон упоминает, что в его время уже многие авторы писали о депрессии, в том числе Гомер, говоривший, что в меланхолии часто ищут уединения. О лечении этого состояния он пишет, что «тело поддается лечению, для души лекарств не имеется».

Цицерон о том, что часто собственными силами невозможно выйти из глубокой депрессии: «Это не в нашей власти заглушить в себе то, что вообразили злом, затаить или забыть таковое. Оно грызет, пугает, колет, жжет, не дает дышать, а ты приказываешь забыть?» Он упоминает, что лучшим лекарством с древних времен является время. Вместе с тем нельзя полагаться только на время: «не устранив ее полностью нельзя избавиться от этого бедствия». Так же он сделал замечает, что «самое важное при утешении – удалить от скорбящего представление, будто бы скорбя он выполняет справедливый и надлежащий долг». Наилучшим средством излечения от меланхолии Цицерон считал беседы с страдающим, т.е. выражаясь современным языком, он одним из первых предложил использовать психотерапевтические беседы для выхода из депрессии. И конечно же Цицерон говорит о самом главном, о надежде, что человеком «будет выдержано самое острое страдание, если, хотя бы издали, ему видится надежда на что-то доброе».

В отличии от Саула, который страдал от необъяснимых приступов тоски, что современная медицина характеризовала бы как эндогенную депрессию, характерен депрессивный эпизод, описанный Плутархом (46-120 г.н.э), который можно было охарактеризовать как психогенную депрессию. Юный царевич Антиох страдал от сильной депрессии, испытывая давящее чувство вины, отказывается от пищи и угасает прямо на глазах. Придворный врач Эразистат заподозрил, что причина меланхолии – тайная любовь. Он положил руку на сердце юноши, в то время как все женщины, жившие во дворце, по очереди подходили к нему. Когда порог переступила молодая мачеха царевича – прекрасная Стратоника – сердце юноши забилось, он задрожал, на лице выступили капли пота. Эразистат сообщает причину болезни отцу, и тот готов отдать жену и половину царства, лишь бы избавить сыны от черной меланхолии, которая вот-вот сведет его в могилу. Эта история послужила темой для картин известных итальянских художников Паоло Веронезе и Берретини.

Авл Корнелий Цельс, живший в Риме в 1 веке н.э. во времена Тиберия не был врачом, но он составил потомкам огромную энциклопедию по всем областям знаний древних римлян, из которых только медицина занимает 8 томов. «Меланхолия определяется как безумие, которое овладевает человеком на долгое время, начинается почти без лихорадки, а потом дает легкие припадки последней. Эта болезнь состоит из печали, которая по видимому причиняется разлитием черной желчи.

Римский врач Асклепиад(128-56 до н.э) советовал лечить меланхолию теплыми ваннами, смачиванием головы холодной водой, слабительным, массажем, умеренной гимнастикой, воздержанием от жирного мяса и вина, предостерегая оставлять человека в меланхолии в полном одиночестве и, когда наступят улучшения, советовал отправиться в путешествие.

Аретей Каппадокийский (вторая половина 2 века н.э.) в своих трактатах соглашался с древними, что «черная желчь, заливая диафрагму, проникая в желудок, и вызывая там тяжесть и вздутие, расстройство психической деятельности дает таким образом меланхолию. Но помимо этого она может возникнуть и чисто психическим путем: какое-нибудь угнетающее представление, печальная мысль вызывает совершенно аналогичное расстройство». Он так и определяет меланхолию: «Угнетенное состояние души, сосредоточившееся на какой-либо мысли». Сама по себе печальная идея может возникнуть как без каких-либо внешних причин, как может быть следствием какого-либо события. По его мнению длительная затяжная меланхолия приводит к равнодушию, полному отупению человека, который утрачивает способность правильно оценивать обстановку.

## 3.4. Средние века

Великий врач Востока Авиценна (980-1037 г.) писал, что «меланхолия - есть уклонение мнений от естественного пути в сторону расстройства, страха и порчи. Меланхолия определяется по чрезмерной задумчивости, постоянные наваждения, взгляд неизменно устремленный на что-нибудь одно или в землю». На это также указывает грустное выражение лица, бессонница и задумчивость.

В 11 веке Константин Африканский написал трактат «О меланхолии», в котором скомпилировал данные из арабских и римских источников. Он определяет меланхолию как состояние, при котором человек верит в наступление лишь неблагоприятных событий. Причина болезни в том, что пары черной желчи поднимаются к мозгу, затемняя сознание. Такая наклонность формируется не у всех, а лишь лиц, имеющим к этому особую предрасположенность.

У Энагрия Понтиака(346-399 г.), Иоанна Кассиана (360-435 г.) описана чистая, беспричинная меланхолия отшельников, селившихся в пустынных местах. Она одолевает этих одиноких людей в полдень, потому то называется «бесом полуденным». Она составляет основной симптом acedia (вялость, лень), которая в средние века была синонимом старого понятия «меланхолия». Монах, находящийся во власти acedia, испытывает непреодолимое желание покинуть келью и искать исцеление где-то в другом месте. Он исступленно оглядывается, надеясь увидеть кого-то, кто идет навестить его. В своем тоскливом беспокойстве он находится под угрозой впасть в состоянии апатии или, наоборот, пуститься в неистовое бегство. Acedia, являвшаяся для отшельников «повальной напастью, которая наводит порчу в полдень», обычно связывалась с 90 псалмом. Она парализовала способность к концентрации внимания и молитве. Энагрий Понтиак говорил своим собратьям, что не следует поддаваться меланхолии и покидать своих мест.

Жан Франсуа Фернель (1497-1558 г.) – врач эпохи Возрождения называл меланхолию безлихорадочным безумием. Она наступает по причине «истощения мозга, ослаблении основных способностей последнего». Меланхолия – это состояние, когда «больные мыслят и говорят и поступают абсурдно, им надолго отказывает разум и логика, и это все протекает со страхом и унынием». «Начинающие» меланхолики вялые, подавленные, «душою слабые, к себе равнодушные, жизнь считают тяготой и пугают уходом из нее». Когда болезнь развивается, то «душой и рассудком, расстроенным и беспорядочным, они воображают многое, и это почти все мрачное, другие считают что им не следует ни с кем говорить и они должны провести всю жизнь в молчании. Общества и внимания людей они избегают, многие ищут одиночества, что гонит их скитаться среди могил, гробниц, в дикие пещеры». Нда, довольно таки мрачный конец – хотя, как никак – средневековье, дикое время.

Т. Брайт (1550-1615 г.) – первый английский протопсихиатр выпустил в 1586 году первую в Англии книгу по психиатрии. Это книга, состоящая из 41 глав, была целиком посвящена депрессии и называлась «Трактат о меланхолии». По мнению некоторых исследователей Брайт дружил с Шекспиром. Причем анализируя и сопоставляя творчества Шекспира и «трактата о меланхолии», можно предположить, что Шекспир был хорошо знаком с этим трудом.

В Англии меланхолия получила название "елизаветинской болезни". Начиная со знаменитого трактата Роберта Бёртона "Анатомия меланхолии" (1621), высоко оцененного Ф. Энгельсом, описания меланхолии как душевной болезни дополняются социально-психологической трактовкой, подчеркивающей значение таких факторов, как одиночество, страх, бедность, безответная любовь, чрезмерная религиозность и т.д. Небезынтересны слова Бертона: "Я пишу о меланхолии, дабы избежать меланхолии. У меланхолии нет большей причины, чем праздность, и нет лучшего средства против нее, чем занятость".

Для средневековья характерно то, что все переживания подразделяются на пороки и добродетели. Латинское слово desperatio ("отчаяние") обозначало не просто душевное состояние, а порок, греховное сомнение в божьем милосердии. К этому же классу можно отнести и уже упоминавшаяся acedia, означавшая апатию, духовную леность, нерадивость. Нередко вместо Acedia употребляли слово tristitia ("печаль"). В XIII в. это состояние стали ассоциировать с физическим разлитием желчи и постепенно слово acedia вытеснило гиппократовскую "меланхолию" и стало употребляться и в значении "тоска". Средневековая мысль, таким образом, видит в апатии и неустойчивости настроений как порок, так и болезнь (часто то и другое вместе).

Примерно такова же и судьба французского слова ennui. Первоначально оно было одним из производных слова асеdia, но уже Паскаль считает непостоянство, тоску и тревогу нормальными, хоть и мучительными, состояниями человека. В XVII в. словом ennui обозначается очень широкий круг переживаний: тревога, угнетенность, печаль, тоска, скука, усталость, разочарование. В XVIII в. в английском словаре эмоций появляются слова bore, boredom ("тоска", "скука"), splee ("сплин"). Меняются времена, меняются нравы - тосковать и скучать становится красиво и модно. Романтики начала XIX в. уже немыслимы без ощущения "мировой скорби". То, что некогда было смертным грехом, достойным осуждения, превратилось, как заметил О. Хаксли, сначала в болезнь, а затем в утонченную лирическую эмоцию, ставшую источником вдохновения для авторов большинства произведений современной литературы.

## 3.5. Лечение депрессии

Антидепрессанты, являющиеся на сегодняшний день самым популярным средством при лечении депрессии открыли всего 50 лет назад. А как же депрессию лечили раньше?

В Древнем Риме лечение меланхолии "состояло в кровопусканиях, однако если они противопоказаны в виду общей слабости больного, то их заменяли рвотными средствами; кроме того необходимы растирания всего тела, движения и слабительные... При этом очень важно внушить больному бодрость духа, развлекая его разговорами на такие темы, которые были ему приятны раньше" (А. Цельс). Патрициям также был известно, что "лишение сна наряду с развлечениями" позволяет временно снять симптомы меланхолии. Данный метод был вновь незаслуженно забыт и открыт только во второй половине 20 века (О Депривации сна можно почитать подробную статью на блоке "выход из депрессии")

В 18 веке в Германии от такого распространенного симптома меланхолии, который описывался больными, как "свинцовой тяжесть в руках и ногах", "пудовый груз на плечах" врачи пытались избавить с помощью довольно-таки странного способа. Больных привязывали к вращающимся стульям и колесам, предполагая что центробежная сила может устранить эту тяжесть.

Вообще, вплоть до 20 века с больными, попадающим в руки психиатров, особо не церемонились. Голод, избиение, держание на цепи – вот перечень далеко не самых жестоких методов, применявшихся в психиатрических заведениях того времени. Так лечили даже английского короля Георга III, когда он впал в безумие - по совету лучших лекарей Европы подвергался жестоким избиениям. Во время одного из приступов король умер. Нужно отметить, что данными методами «излечивали» в основном буйные заболевания, а поскольку при депрессиях больные вели себя смирно, к ним применялись более мягкие методы.

Три четверти века в медицине господствовали так называемая гидротерапия. Для лечения меланхолий применяли внезапное погружение в холодную воду (так называемое bainde surprise) до первых признаков удушения, причем продолжительность этих процедур равнялось времени, необходимому, чтобы не слишком быстро произнести псалом Miserere. «Популярным» способом лечения был также struzbad: меланхолик лежал в ванной, привязанный, а на голову ему выливали от 10 до 50 ведер холодной воды.

В России в начале 19 века для лечения меланхолии использовался «рвотный винный камень, сладкая ртуть, белена, наружное натирание головы рвотным винным камнем, приложение пиявиц к заднему проходу, нарывные пластыри и другого рода оттягивающие лекарства. Теплые ванны предписывали зимой, а холодные летом. Часто прикладывали моксы к голове обоим плечам и дели прижоги на руках»

До начала эпохи препаратов эпоха антидепрессантов широко использовались различные наркотические вещества. Наиболее популярным "антидепрессантом" был опиум и различные опиаты, которые продолжали применять вплоть до 60-х годов 20 века. О использовании опиума при лечении депрессий упоминается еще в трактатах древне-римкого врача Галена (130 – 200 г. н.э).

Для лечение депрессий в 19 веке применялся наркотик каннабис, по сути дела являющийся обыкновенной марихуаной или коноплей. Каннабис употребляется человечеством более 10000 лет, первые свидетельства использования его в фармакологических целях, в том числе при депрессиях относятся к 3 веку до н.э. в Китае. В Европе каннабис появился значительно позже – в 19 веке. В 40-х гг. XIX века парижский врач Жак-Йозеф Моро де Ту полагая, что для избавления от меланхолии нужно "заменить симптомы душевной болезни аналогичными, но контролируемыми симптомами, вызванными наркотиками" применял каннабис при депрессиях и обнаружил, что он в числе прочего вызывает оживление и эйфорию. Данный эффект, впрочем, был весьма кратковременным.

В 1884 году З.Фрейд впервые попробовал кокаин, что привело к выпуску его первого крупного труда, который назывался «О коке». В нем говорится в том числе о применении кокаина при лечении депрессий. В то время кокаин продавался в аптеках свободно и без рецепта, и прошел не один год, прежде чем были выяснены отрицательные стороны этого "лекарства" - сильная наркозависимость, и то, что употребление кокаина само по себе приводит к депрессии, которая даже получила имя - «кокаиновая грусть»[6].

**4. Классификация**

В данном разделе содержится классификация серотониновых средств и серотониновых рецепторов – мест, где происходит усвоение серотониновых средств.

## 4.1. Классификация серотониновых рецепторов

В настоящее время известно около 15 типов центральных серотониновых рецепторов. Экспериментально обнаружено, что нейролептики связываются в основном с серотониновыми (5-HT) рецепторами первых трех типов. На 5-HT1а-рецепторы эти препараты оказывают в основном стимулирующий (агонистический) эффект. Вероятные клинические последствия данного эффекта могут проявляться в усилении антипсихотической активности, уменьшении выраженности когнитивных расстройств, коррекции негативной симптоматики, антидепрессивном действии и снижении числа экстрапирамидных побочных явлений. Важное значение имеет воздействие нейролептиков на серотониновые рецепторы 2-го типа, особенно на подтипы а и с. 5-HT2а-рецеп торы находятся преимущественно в коре мозга и их чувствительность у больных шизофренией повышена. Поэтому с блокадой 5-HT2а-рецепторов связывают способность нейролептиков нового поколения уменьшать выраженность негативной симптоматики, улучшать когнитивные функции, регулировать сон за счет увеличения общей продолжительности медленноволновых (d-волны) стадий сна, уменьшать агрессивность и ослаблять депрессивную симптоматику и мигренеподобные (возникающие вследствие сосудисто-мозговых нарушений) головные боли. С другой стороны, при блокаде 5-HT2а-рецепторов возможны усиление гипотензивных эффектов и нарушение эякуляции у мужчин. Считается, что воздействие нейролептиков на 5-HT2с-рецепторы вызывает седативный (анксиолитический) эффект, усиление аппетита (сопровождающееся увеличением массы тела) и уменьшение выработки пролактина. 5-HT3-рецепторы находятся преимущественно в лимбической области и при их блокаде прежде всего развивается антиэметический эффект, а также усиливается антипсихотическое и анксиолитическое действие**[8]**.

**Таблица 4.1 Характеристика 5-НТ рецепторов [4].**

|  |
| --- |
| **Summary of characterised 5-HT receptors, with selected agonist/antagonist agents** |
| receptor | Actions | [agonists](http://en.wikipedia.org/wiki/Agonist) | [antagonists](http://en.wikipedia.org/wiki/Receptor_antagonist) |
| 5-HT1A | CNS: neuronal inhibition, behavioural effects (sleep, feeding, thermoregulation, anxiety) | [buspirone](http://en.wikipedia.org/wiki/Buspirone) | spiperone, methiothepin, [ergotamine](http://en.wikipedia.org/wiki/Ergotamine), [yohimbine](http://en.wikipedia.org/wiki/Yohimbine) |
| 5-HT1B | CNS: presynaptic inhibition, behavioural effects; vascular: pulmonary vasoconstriction | ergotamine, [sumatriptan](http://en.wikipedia.org/wiki/Sumatriptan) | methiothepin, yohimbine, metergoline |
| 5-HT1D | CNS: locomotion; vascular: cerebral vasoconstriction | sumatriptan | methiothepin, yohimbine, metergoline, ergotamine |
| 5-HT2A | CNS: neuronal excitation, behavioural effects; smooth muscle: contraction, vasoconstriction / dilatation; platelets: aggregation | α-methyl-5-HT, [LSD](http://en.wikipedia.org/wiki/LSD) (CNS) | [ketanserin](http://en.wikipedia.org/wiki/Ketanserin), cyproheptadine, pizotifen, LSD (PNS) |
| 5-HT2B | stomach: contraction | α-methyl-5-HT, [LSD](http://en.wikipedia.org/wiki/LSD) (CNS) | yohimbine, LSD (PNS) |
| 5-HT2C | CNS, [choroid plexus](http://en.wikipedia.org/wiki/Choroid_plexus): [cerebrospinal fluid](http://en.wikipedia.org/wiki/Cerebrospinal_fluid) (CSF) secretion | α-methyl-5-HT, [LSD](http://en.wikipedia.org/wiki/LSD) (CNS) | mesulergine, [LSD](http://en.wikipedia.org/wiki/LSD) (PNS) |
| 5-HT3 | CNS, PNS: neuronal excitation, anxiety, emesis | 2-methyl-5-HT | [metoclopramide](http://en.wikipedia.org/wiki/Metoclopramide) (high doses), renzapride, [ondansetron](http://en.wikipedia.org/wiki/Ondansetron), [alosetron](http://en.wikipedia.org/wiki/Alosetron) |
| 5-HT4 | GIT, CNS: neuronal excitation, gastrointestinal motility | 5-methoxytryptamine, metoclopramide, renzapride, [tegaserod](http://en.wikipedia.org/wiki/Tegaserod) | GR113808 |
| 5-ht5 | CNS: unknown | unknown | unknown |
| 5-ht6 | CNS: unknown | unknown | unknown |
| 5-HT7 | CNS, GIT, blood vessels: unknown | 5-carboxytryptamine, LSD | methiothepin |

##

## 4.2. Классификация серотонинотропных средств.

**А.** Серотониномиметики.

1. Непрямого (пресинаптического) типа действия - блокирующие обратный захват СТ – антидепрессанты: флуксетин, тразодон, флувоксамин.

2. Прямого (рецепторного типа действия – серотонина адипинат, мексамин, квипазин,

(используются в экспериментальной фармакологии).

**Б.** Антисеротонинонергические средства.

1. Непрямого типа действия:

а) нарушающие образование серотонина – парахлорфенилаланин (используется в эксперименте);

б) нарушающие депонирование серотонина – резерпин.

2. Прямого (рецепторного) типа дествия – блокаторы рецепторов серотонина:

а) специфические конкурентные антагонисты – метизергид, пазотифен, лизурид, кетансерин, эбрантил;

б) неспецифические антагонисты – ципрогептадин, аминазин, галоперидол, морфин [3];

**Классификация антидепрессантов**

1.Трициклические (классические) антидепрессанты (ТЦА) и родственные им соединения

Представители: имипрамин, дезипрамин, амитриптилин, пиразидол, лофепрамин.

Механизм действия: неселективное угнетение обратного захвата НА и серотонина(5-HT) нервными окончаниями соответствующих структур мозга, обратимое ингибирование моноаминооксидазы – МАО (пиразидол)

2. Селективные ингибиторы обратного захвата НА и серотонина

(СИОЗНС) Представители: венлафаксин, милнаципран

Механизм действия: избирательное угнетение обратного захвата НА и серотонинанервными окончаниями

3. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Представители: флуоксетин, пароксетин, сертралин, циталопрам, кломипрамин и др. Механизм действия: избирательное угнетение обратного захвата серотонина нервными окончаниями

4. Ингибиторы моноаминоксидазы

а) необратимые

Представители: фенелзин, транилципромин

б) обратимые

Представители: моклобемид, пиразидол

5. Активаторы обратного захвата серотонина

Представитель: тианептин (синоним - коаксил)

6. Антидепрессанты с рецепторным механизмом действия

Представители:

Миансерин - антагонист альфа2-адренорецепторов и 5-HT постсинаптических рецепторов серотонина Нафазодон - блокирует постсинаптические серотониновые рецепторы 5-HT2-типа, проявляет умеренный аффинитет к мембранному транспортеру серотонина

Миртазапин - а) блокирует пресинаптические альфа2-адренорецепторы, угнетающиевысвобождение серотонина, в результате чего

серотонинергическая нейропередача усиливается; б) блокирует постсинаптические 5-HT2- и 5-HT3-рецепторы, что ведет к модуляции серотонинергической нейропередачи **[8].**

##

Таблица 4.2..

## Клиническая классификация антидепрессантов [9].

|  |
| --- |
| **антидепрессанты - седатики** фторацизин тримипрамин (сюрмонтил, герфонал, сапилент) доксепин (синэкван, новоксапин, апонал) амитриптилин (лароксил, элавил, дамилен, триптизол) миансерин (леривон, толван, миансан, атимил) миртазапин (ремерон, мепирзапин) амоксапин (моксадил, азендин, демолокс) азафен (пипофезин) бутриптилин (эваден) альпразолам (ксанакс, альзолам, кассадан) адиназолам (дерацин) оксилидин (бензоклидин) тразодон (дезерил, триттико, прагмарель) кловоксамин флувоксамин (феварин, флоксифрал, мироксим) фемоксетин (малексил) опипрамол (инсидон, прамалон) медифоксамин (кледиаль, гердаксил) мефазодон (серзон)**антидепрессанты сбалансированного действия** венлафаксин (эффексор) триптофан (атримон, бикалм, биотин) 5-окситриптофан (окситриптан, левотим, претонин) мапротилин (лудиомил) ноксиптилин (агедал, ногедал, дибензоксин) досулепин (дотиепин, протиаден, идом) мелитрацен (траусабун, адаптол, метраксил) дибензепин (экатрил, новерил, неодалит, депрекс) диметакрин (истонил) тианептин (стаблон, коаксил) лофепрамин (гамонил, тимелит) мидалципрам (милнаципрам) кинупрамин (кеворил, кинуприн) пропизепин (вагран) ритансерин сертралин (золофт) пароксетин (аропакс, паксил) пиразидол (пирлиндол) кароксазон (тимостенил, суродил) кломипрамин (анафранил, гидифен) **антидепрессанты - стимуляторы** вилоксазин (вивалан, эмовит) s-аденозилметионин (самир, гептрал) иприндол (галатур, прондол, тертран) инказан (метралиндол) бефол цефердин имипрамин (мелипрамин, тофранил, прилойган) минаприн (кантор) нортриптилин (авентил, психостил, нортрилен) бефуралин протриптилин (вивактил, конкордин) метапрамин (тимаксель) томоксетин дезипрамин (пертофран, петилил, норпрамин) циталопрам флуоксетин (прозак, продел) аминептин (сюрвектор) бупропион (велбутрин, амфебутамол) толоксатон (гуморил, перенум) брофаромин моклобемид (аурорикс) индопан сиднофен ниаламид (нудерал, новазид) ипрониазид (ипразид, марсилид) транилципромин (трансамин, парнот) фенелзин (нардил)  |

**5. Механизм биологической активности антидепрессантов**

5.1 Механиз мусваивания антидепрессантов.

На протяжении почти полувековой истории экпериментального и клинического изучения антидепрессантов представления о возможных механизмах их действия претерпели значительную эволюцию, для которой характерно несколько этапов. Как уже отмечалось, первые гипотезы, объясняющие антидепрессивный эффект имипрамина и ипрониазида, исходили из представления о нарушении в условиях депрессии функции моноаминергической нейропередачи в специфических структурах мозга, ответственных за регуляцию эмоциональной сферы. Было установлено, что ингибирование обратного захвата НА и серотонина, наблюдаемое при действии имипрамина и дезипрамина как in vitro, так и in vivo сопровождается усилением синаптического действия этих моноаминов за счет увеличения их внеклеточной концентрации. Аналогичный результат достигается вусловиях ингибирования моноаминоксидазы, так как при этом замедляется метаболическая деградация нейромедиаторов-моноаминов, их внутриклеточное содержание и пресинаптическое высвобождение увеличиваются. Важно отметить, однако, что эффект ингибирования обратного захвата нейромедиаторов проявляется уже при однократном применении препаратов, в то время как для достижения клинического антидепрессивного эффекта требуется несколько недель. Кроме того,известно, что корреляции между ингибиторными (в отношении функции обратного захвата) концентрациями антидепрессантов и их средними терапевтическими дозами в клинике не существует (**см. табл. 5.3**)**.** В поисках молекулярной мишени для действия антидепрессантов были описаны центры специфического высокоаффинного связывания имипрамина на мембранах мозга и тромбоцитов, получившие название имипраминовых рецепторов. Позднее было показано, что эти участки представляют собой специфический белок, встроенный в пресинаптическую мембрану окончаний серотонинергических нейронов, так называемый мембранный транспортер серотонина, в настоящее время детально охарактеризованный молекулярно-биологическими методами. Тем самым способность антидепрессантов ингибировать обратный захват нейромедиаторов получила подтверждение на современном методическом уровне. Основные элементы механизма действия антидепрессантов удобно рассмотреть на **рисунке 5.1**.

**Рисунок 5.1.**

**Эффекты хронического применения ТЦА на уровне взаимодействия норадренергических и серотонинергических нервных окончаний с постсинаптическим нейроном.**



Как видно, на пре- и постсинаптическом уровне имеется несколько молекулярных "мишеней", на которые направленодействие антидепрессантов. Пресинаптическое звено адренергического синапса представлено: а) мембранным транспортером, обеспечивающим обратный захват НА(показан стрелкой); б) ферментом МАО, локализованном в митохондриях; в) альфа2-адренорецептором,осуществляющим тормозный контроль пресинаптического высвобождения НА (соответственно блокада этого рецептора ведет к увеличению выброса нейротрансмиттера, усилению нейропередачи). На постсинаптической мембране локализованы альфа1- и бета-адренорецепторы. Отличие нейрохимической организации серотонинергического нейрона состоит в том, что на уровне пресинапса помимо специфическоготранспортера 5-HT (показан стрелкой) функционируют два вида рецепторов: серотониновый ауторецептор 5-HT1A и адренергический гетерорецептортипа альфа2, которые обеспечивают двойной модулирующий контроль серотонинергической нейропередачи. На постсинаптическом нейроне локализованы два вида адрено- (альфа1- и бета-) рецепторов и две разновидности рецепторов серотонина (5-HT1A и 5-HT2).

Блокада обратного захвата моноаминов сопровождается следующими изменениями синаптического баланса:

а) внеклеточная концентрация моноаминов (НА и 5-HT) возрастает;

б) ответы альфа2- и бета-адренорецепторов угнетаются;

в) ответы 5-HT1A и 5-HT2 рецепторов снижаются;

г) снижение чувствительности (десенситизация) альфа2-адренорецептороввлечет за собой увеличение выброса НА и 5-HT и соответствующие изменения синаптической передачи;

д) суммарно постсинаптический поток информации ослабляется через бета-адрено- и 5-HT2 рецепторы, но усиливается за счет активации альфа1- и 5-HT1A-рецепторов.

Следует отметить, что в приведенной схеме, отражающей сложный характер изменений синаптического баланса при действии антидепрессантов, многое остается не вполне выясненным.

Аналогичные рассуждения приложимы к трактовке механизма действия селективных ингибиторов захвата НА и 5-HT с той разницей, что последние не связываются с рецепторами (для некоторых препаратов исключение составляет мускариновый холинорецептор). Антидепрессанты рецепторного действия,не влияя на процессы обратного захвата, проявляют свои эффекты за счет блокады пресинаптических альфа2-адренорецепторов, результатом чего являетсяусиление выброса нейротрансмиттеров (НА и 5-HT) в синаптическое пространство. Изучению механизмов действия антидепрессантов в последние годы уделяется большое внимание. Исследования в этом направлении позволили прийти к ряду новых представлений. Основным противоречием долгое время оставалось несоответствие между биохимическим эффектом однократного ("острого") применения антидепрессантов и следствием длительного введения тех же веществ. Стало очевидным, что гипотеза ингибирования обратного захвата моноаминов не пригодна в качестве нейрохимической основы стойкого антидепрессивного эффекта,наблюдаемого в условиях длительного применения антидепрессантов. Возникло представление об адаптивных перестройках моноаминергических систем мозга,развивающихся в процессе длительной терапии антидепрессантами и включающих такие звенья, как регуляция состояния рецепторов, их сопряжение со вторичными мессенджерами, внутриклеточная передача сигнала, эндокринные звенья регуляции, вовлечение систем интерлейкинов, простагландина Е2, циклооксигеназного каскада.Показано, что изменения этих систем имеют место при депрессии и подвергаются редукции в процессе терапии антидепрессантами.
В конце 70-х годов возникло представление о десенситизации бета-адренорецепторов мозга как об одном из механизмов действия ТЦА. Такой механизм, по-видимому, реализуется в условиях стойкого повышения внеклеточной концентрации НА. Развивается состояние пониженной регуляции бета-адренорецепторов (феномен downregulation), противоположное тому, что имеет место при депрессии. Ряд данных свидетельствует о возможном участии других нейротрансмиттерных систем, в частности глутаматергической, стероидных рецепторов мозга, изменений секреции гормона роста, вовлечении гормоновпередней доли гипофиза в механизмы, лежащие в основе антидепрессивного эффекта. Приведенные данные при всей их фрагментарности свидетельствуют о сложностирассматриваемой проблемы, решение которой, принимая во внимание ее несомненную социальную значимость, потребует дальнейших разностороннихисследований.

**Таблица 5.1**

**Избирательность сродства антидепрессантов к специфическим мембранным переносчикам нейромедиаторов-моноаминов**

|  |  |
| --- | --- |
| Антидепрессанты  | 50% ингибиторная концентрация (мкМ)  |
| 5-НТ  | НА  | ДА  |
| Трициклические  |
| имипрамин  | 0,5  | 0,2  | 8,7  |
| дезипрамин  | 0,2  | 0,03  | 50,0  |
| амитриптилин  | 0,49  | 0,05  | 4,0  |
| хломипрамин  | 0,04  | 0,3  | 12,0  |
| Нетрициклические  |
| номифензин  | 12,0  | 0,03  | 0,14  |
| мапротилин  | 30,0  | 0,08  | -  |
| циталопрам  | 0,014  | 32,0  | -  |
| флуоксетин  | 0,06  | 10,0  | -  |
| зимелидин  | 0,24  | 2,7  | 12,0  |

**Таблица 5.2.**

**Активность некоторых антидепрессантов по угнетению обратного захвата серотонина в сравнении с ихсредними терапевтическими дозами в клинике (по BE.Leonard. Fundamentals of Psychopharmacology, Wiley, 1997)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Антидепрессант  | Активность  | Средняя  |
| in vitro IC50(мкМ)  | in vivo доза (мг/кг)  | терапевтическая доза (мг в день)  |
| Пароксетин  | 0,01  | 1,9  | 20-50  |
| Сертралин  | 0,06  | 2,9  | 50-200  |
| Флуоксетин  | 0,27  | 7,0  | 20-40  |
| Флувоксамин  | 0,54  | 7,4  | 100-200  |
| Кломипрамин  | 0,10  | 17,0  | 75-150  |
| Имипрамин  | 0,81  | 30,0  | 75-150  |
| Амитриптилин  | 1,20  | 30,0  | 75-150  |

• Антихолинергические:

сухость во рту, нечеткость зрения, затрудненное мочеиспускание, запоры,нарушения памяти, обострение краеугольной глаукомы

• Антигистаминные:

седативный эффект, увеличение массы тела

• Антагонизм альфа-адренорецепторов:

ортостатическая гипотензия

• Сердечно-сосудистые эффекты:

синусовая тахикардия, аритмии, замедление проводимости миокарда, внезапная смерть

• Прочие:

половая дисфункция, нарушение когнитивных и психомоторных процессов, судорожные состояния

**5.2. Механизм действия в соответствии с классификацией антидепрессантов.**

Современная классификация антидепрессантов, основанная на особенностях механизма их действия, фармакологического и нейрохимического профиля, принятая в экспериментальной и клинической психофармакологии,представлена в **табл. 4.2**. Наряду с трициклическими (классическими) антидепрессантами в настоящее время широкое применение находят препараты разного химического строения. Для антидепрессантов разных групп, отличающихся по химическойструктуре, характерна различная степень селективности сродства к мембранным транспортерам моноаминов – НА, серотонина, дофамина (ДА), а также к отдельным рецепторам. Количественной характеристикой сродства (аффинитета) препарата к тому или иному макромолекулярному комплексу, т.е. рецептору или транспортному белку, является величина IC50, представляющая собой 50% ингибиторную концентрацию данного вещества. Характеристики сродства для ряда антидепрессантов представлены в **табл. 5.2.** Из приведенных данных видно, что группа классических антидепрессантов (ТЦА) отличается значительной неоднородностью сродства к отдельным моноаминовым транспортерам. Так, *имипрамин*, обладая практически одинаковым аффинитетом к переносчикам 5-НТ и НА, проявляет значительно меньшее сродство к системе захвата ДА. *Дезипрамин*, как и *амитриптилин,* обладает болеевысоким сродством к переносчику НА. Обращает на себя внимание высокая степень селективности *хломипрамина* (близкий структурный аналог имипрамина) поотношению к процессу захвата 5-HT. По существу этот препарат можно рассматривать как первый представитель СИОЗС. Для группы в целом характернонизкое сродство к переносчику ДА. Близки к хломипрамину по активности и избирательности сродства к переносчику серотонина *циталопрам* и *флуоксетин*,а также *пароксетин* и *сертралин*, относящиеся к группе СИОЗС. Эти вещества мало влияют на обратныйзахват катехоламинов – НА и ДА. Номифензин и мапротилин, напротив, проявляют свойства селективных ингибиторов обратного захвата НА. Рассмотрим последовательно фармакологические свойства и особенности нейрохимического профиля основных групп антидепрессантов, представленных в **табл. 4.2**. Прежде всего следует отметить, что, несмотря на появление большого числа новых препаратов с более избирательным действием наобратный захват НА/серотонина, классические антидепрессанты имипрамин и амитриптилин по-прежнему широко используются в лечении депрессивных состояний,представляя собой своего рода "золотой стандарт". Главным отличием классических ТЦА является относительно широкий нейрохимический профиль, т.е. способность воздействовать не только на захват моноаминов, но и на центральные и периферические холинорецепторымускаринового типа, альфа-адрено- и гистаминовые рецепторы. С этим свойством связано большинство побочных эффектов антидепрессантов (седативный эффект,ортостатическая гипотензия, аритмогенное действие, кардиотоксичность, нарушение аккомодации, дизурические расстройства и др.). Антидепрессанты II поколения, к числу которых относятся селективные ингибиторы захвата моноаминов, обладают более узким нейрохимическим профилем, не проявляют аффинитета к большинствурецепторов и в связи с этим лучшепереносятся, у них меньше выражены отмеченные выше побочные эффекты. Вместе с тем, как показали широкие клиническиеисследования, новые антидепрессанты по терапевтической эффективности, как правило, не превосходят своих классических предшественников первой генерации. Наиболее близкими к последним по механизму действия являются препараты группы СИОЗНС, избирательно ингибирующие захват НА и серотонинаприблизительно в одном диапазоне концентраций и не оказывающие существенного влияния на другие нейромедиаторные системы. Представителями этой группы являются *венлафаксин* и *милнаципран*, показавшие антидепрессивный эффект при клинических испытаниях. Сообщается о более быстром наступлениитерапевтического эффекта, наблюдавшегося в случае применения венлафаксина уже в течение первых 2 нед. Несмотря на кажущееся сходство нейрохимического действия НА/5-HT ингибиторов обратного захвата с механизмом, хорошо известным для антидепрессантов типа имипрамина, различие между ними состоит в отсутствии у препаратов группы СИОЗНС способности вызывать десенситизацию бета-адренорецепторов, характерную для действия ТЦА.

Серотонинергические антидепрессанты (группа СИОЗС) к настоящему времени достаточно полно изучены как в экспериментальных условиях,так и в клинике. Характерное для этих веществ высокоизбирательное угнетение обратного захвата серотонина принято рассматривать как один из ведущихкомпонентов механизма антидепрессивного эффекта. Получен ряд экспериментальных доказательств усиления серотонинергической функции при действии этих веществ.Показано, в частности, что при хроническом, но не однократном введении антидепрессантов группы СИОЗС наблюдается повышение внеклеточной концентрациисеротонина в диализатах фронтальной коры мозга крыс, что согласуется с представлением об усилении центральной серотонинергической нейропередачи. Способность угнетать обратный захват серотонина проявляется не только в опытах in vitro, но и in vivo. Интересно, однако, отметить, что корреляции между этимипоказателями и средними терапевтическими дозами тех же антидепрессантов в клинических условиях не наблюдается (**табл. 5.3**). Так, нетрудно видеть, что флуоксетин, значительно уступая пароксетину по своей активности в эксперименте, в клинических условиях равноэффективенпоследнему. В целом наблюдается большее соответствие терапевтически эффективных доз в клинике данным экспериментов in vivo. Кломипрамин на порядок активнееимипрамина и амитриптилина, однако в клинике терапевтический эффект всех трех препаратов наблюдается в одном и том же диапазоне доз. Флуоксетин, наиболееизвестный препарат этой группы, отличается более продолжительным действием, а также способностью метаболизироваться с образованием фармакологически активногодезметильного производного. Период полужизни флуоксетина и его метаболита превышает 7 дней, что должно учитываться в случае отмены препарата и припереходе к другой терапии. Ингибиторы МАО, например, могут применяться не ранее чем через 5 нед после отмены флуоксетина. Широкое применение в последнее времяполучил пароксетин, один из наиболее мощных и селективных ингибиторов захвата серотонина. Препарат вызывает адаптивные изменения в состоянии соматодендритных(тип 5-HT1A) и терминальных (HT1B/1D) ауторецепторов серотонина, ингибирует активность NO-синтазы, фермента, катализирующегообразование оксида азота. Пароксетин нетоксичен, хорошо переносится, эффективен не только при депрессии, но и при лечении тревожных состояний. В группе ингибиторов МАО появились вещества, проявляющие способность к обратимому угнетению активности фермента – это отечественный4-циклический антидепрессант пиразидол, созданный в Центре химии лекарственных средств ВНИХФИ, и моклобемид – производное бензамида, близкое по структуре ксульпириду. Моклобемид является ингибитором МАО-А изоформы фермента, его преимуществом по сравнению с ингибиторами типа фенелзина является возможностьприменения одновременно с пищевыми продуктами, содержащими тирозин (отсутствие "сырного" эффекта). Ингибиторы МАО-В в терапии депрессий не используются.Остается неясным, соответствуют ли ингибиторы МАО по своей терапевтической эффективности при лечении депрессий эталонным ТЦА. Особое место в ряду антидепрессантов занимает трициклическое производное дибензотиазепина тианептин (синоним – коаксил), механизм действиякоторого связывают с активацией процессов обратного захвата серотонина, что в свете современных данных о роли серотонинергического дефицита как вероятнойнейрохимической основы депрессивных состояний представляется парадоксом. Как известно, все клинически эффективные антидепрессанты вызывают увеличениеконцентрации нейротрансмиттеров, прежде всего серотонина, в синаптическом пространстве путем ингибирования их обратного захвата или замедленияметаболической деградации. В этом смысле целью терапии антидепрессантами является усиление центральной серотонинергической нейропередачи. Клиническаяэффективность препаратов из группы СИОЗС в целом подтверждает гипотезу серотонинового дефицита, о чем свидетельствуют результаты многочисленных исследований. По экспериментальным данным, тианептин проявляет фармакологические свойства, характерные для типичных антидепрессантов.Клинические исследования, включая результаты европейских многоцентровых испытаний, указывают на эффективность тианептина, сравнимую с таковойимипрамина и амитриптилина. По экспериментальным данным, усиление захвата серотонина в структурах коры и гиппокампа достигало 28% при однократном и 71%при хроническом введении препарата. Сходные данные получены при регистрации аналогичного показателя на тромбоцитах больных, леченных тианептином. Показано, что тианептин не увеличивает внеклеточную концентрацию серотонина, но повышает уровень ДА в nucleus accumbens примикродиализном исследовании и уменьшает вызванное стрессом повышение выброса НА во фронтальной коре. Известно также, что препарат обладает анксиолитическойактивностью. Парадокс заключается в том, что в основе антидепрессивного эффекта тианептина лежит воздействие на показатели серотонинергической нейропередачи,прямо противоположное тому, что характерно для представителей группы СИОЗС. Родоначальником новой группы антидепрессантов спреимущественно рецепторным механизмом действия является миансерин, получивший название атипичного антидепрессанта в связи с отсутствием у него заметноговлияния на обратный захват моноаминов и способности ингибировать МАО. Оказалось, что миансерин, как и его аналоги миртазапин и сетиптилин(4-циклические соединения, по структуре напоминающие пиразидол), являются блокаторами альфа2-адренорецепторов, локализованных напресинаптических окончаниях адрен- и серотонинергических нейронов. Рецепторы этого типа осуществляют тормозной контроль высвобождения нейромедиаторов, т.е. НА и серотонина, а их блокада ведет к усилению нейропередачи в соответствующих синапсах. В опытах in vitro и in vivo было показано, что миансерин вызывает увеличение пресинаптического выброса НА и устраняет эффект клонидина, агониста альфа2-адренорецепторов. Кроме того, препарат угнетает постсинаптические 5-HT2 серотониновые рецепторы. Характерные побочные эффекты миансерина, такие как ортостатическая гипотензия иседативное действие, связывают с влиянием препарата на альфа1-адрено- и Н1-гистаминовые рецепторы мозга. Один из новых представителей этой группы – нафазодон – наряду с рецепторным действием обладает сродством к серотониновому мембранному транспортеру, что сближает его с веществами группы СИОЗС. Благодаря угнетающему влиянию на постсинаптические 5-HT2-рецепторы препарат обладает анксиолитическим действием, что определяет возможность расширения показаний для его клинического применения при лечении тревожной депрессии. Интересной особенностью нафазодона оказалась его способность вотличие от большинства антидепрессантов увеличивать долю быстроволнового сна и оказывать нормализующее влияние на его структуру, часто нарушенную придепрессии. Другой представитель антидепрессантов этой группы – *миртазапин*, антагонист пресинаптических альфа-адренорецепторов – обладает, кроме того,угнетающим влиянием на постсинаптические рецепторы типа 5-HT2 и 5-HT3.Суммарный эффект может определяться функциональным соотношением облегчающих и угнетающих воздействий в функционально неоднородных серотонинергических путяхмозга. Высокая активность антидепрессантов, способных селективно модулировать нейропередачу в серотонинергических системах мозга, хорошо согласуется спредставленями о роли серотонина в регуляции ряда важнейших функций организма.

**Побочные эффекты антидепрессантов хорошо известны.**

В краткой форме основные из них представлены в **табл. 5.4**.

Как уже было отмечено, преимуществом антидепрессантов новогопоколения являются низкая токсичность, значительно меньшее число побочных эффектов и лучшая переносимость.

**Клиническое действие антидепрессантов**

Способность влиять на глубину витально измененного эффекта - одно из основных важнейших свойств современного антидепрессанта. Согласно нашим данным, при тяжелых эндогенных депрессиях клинический эффект СИОЗС в сравнении с ТЦА развивается несколько медленнее (к 4-й неделе), но к концу 2-го месяца лечения они выравниваются по выраженности эффекта. Из этого следует, что отменять препарат группы СИОЗС через несколько недель лечения ввиду отсутствия эффекта нецелесообразно, ибо он должен наступать несколько позже.

Другим критерием клинического применения антидепрессантов является ставшая уже классической схема П.Кильхольца, модифицированную версию которой вы видите на табл. 6. Согласно ей, необходимо применять антидепрессанты со стимулирующим эффектом при депрессиях апато-абулмического типа, при тревожных депрессиях обычно используют препараты с анксиолитическим или седативным эффектом. В табл. 6 можно увидеть три основные группы препаратов: со стимулирующим, седативным и смешанным эффектами. При этом СИОЗС (за исключением флуоксетина) относятся к препаратам сбалансированного действия. К ним относится и Паксил (пароксетин).

Наибольший интерес для клинициста, на наш взгляд, представляют так называемые *атипичные депрессии*, для которых, согласно современным классификациям, характерны следующие признаки:

 - повышение аппетита вплоть до гиперфагии;

 - увеличение массы тела;

 - гиперсомния;

 - ситуационно мотивированный характер настроения и его дисфорический оттенок;

 - общая слабость, вялость;

 - повышенная чувствительность к ситуациям фрустрации;

 - обратный характер суточных колебаний настроения.

 Еще одно расстройство - *дистимическое* представляет интерес, ибо при нем СИОЗС проявляют высокую терапевтическую эффективность. Для дистимического расстройства характерны подавленное настроение большую часть дня и преобладающее количество дней в соответствии с субъективными жалобами или наблюдениями окружающих, продолжающееся не менее 2 лет. В данный период обычно наблюдается 2 или более из следующих признаков:

 - снижение аппетита или переедание;

 - бессонница или гиперсомния;

 - снижение энергичности или усталость;

 - пониженная самооценка;

 - трудности в сосредоточении внимания и принятии решений;

 - чувство безнадежности.

Подобные больные весьма резистентны к терапии. Однако, по нашим данным, в 53,8% пациенты положительно реагировали на терапию СИОЗС, тогда как для ТЦА эта цифра составила лишь 41,2%.

При целостном подходе к лечению депрессий как к хроническому рекуррентному заболеванию можно выделить 3 основных стадии или этапа терапии:

- купирующая терапия;

- долечивающая или стабилизирующая терапия (6-9 мес);

- профилактическая (поддерживающая терапия).

Рецидивы заболевания при рекуррентной депрессии в течение 2 лет после окончания активной или стабилизирующей терапии развиваются у 50-75% больных. Без фармакопрофилактики у 70-80% больных, перенесших 3 депрессивных эпизода и более в течение 3 лет, отмечается обычно развитие рецидива. Согласно данным ВОЗ, лечение антидепрессантами следует продолжать в течение 12 мес после исчезновения острых симптомов депрессии.

В профилактической терапии нуждаются больные с рецидивами депрессий в течение последних 5 лет заболевания. Вопрос о прекращении тимоаналептической терапии можно

ставить только после 2-летнего эутимного периода.

Говоря о *преимуществах СИОЗС*, следует подчеркнуть, что они в отличие от ТЦА могут более безопасно применяться у больных с интеркуррентными соматическими заболеваниями, такими как:

- аденома предстательной железы;

- закрытоугольная глаукома;

- сердечно-сосудистые заболевания;

- ожирение и др.

СИОЗС могут более безопасно сочетаться с другими лекарственными средствами (антигипертензивными, b-блокаторами, антацидами, антигистаминными препаратами, оральными контрацептивами), другими психотропными препаратами (нейролептиками, транквилизаторами), они также не взаимодействуют с тирамином и алкоголем.

Показаниями к применению СИОЗС являются:

- рекуррентная депрессия (большой депрессивный эпизод);

- биполярная депрессия (в сочетании с тимоизолептиками);

- дистимия;

- обсессивно-компульсивное расстройство.

По предварительным данным, *относительными* показаниями к терапии СИОЗС являются:

- паническое расстройство;

- булимия;

- социальная фобия;

- алкоголизм и другие токсикомании;

- хронические болевые синдромы;

- смешанные тревожно-депрессивные состояния;

- соматоформные расстройства **[8]**.

**6.Методы получения некоторых** **серотонинотропных.**

## 6.1 РЕЗЕРПИН.

11,17-ДИМЕТОКСИ-16-КАРБМЕТОКСИ-18-(3', 4', З'-ТРИМЕТОК-СИБЕНЗОИЛ)-ОКСИ-ЭПИАЛЛОИОХИМБИН



Синонимы: Crystoserpin, Rannorin, Resercen, Residin, Serpasil, Serpen, Serpin и др.

Резерпин является главным алкалоидом растения раувольфии сем. Аросуnасеае, произрастающего в тропических и субтропических местностях. Из различных видов раувольфии выделено свыше 50 алкалоидов, относя­щихся к группам производных иохимбана (I), 6-иохимбана (II), индолина (III) и изохинолина; всего в растении содержится до 2% алкалоидов, из них на долю резерпина и ресцинамина (IV) приходится 0,04—0,18%:



Пятициклическое ядро известно под названием эпиаллоиохимбана. В молекуле резерпина атомы С3, С15, С16, С17, С18 и С20 являются асиммет­рическими.

Резерпин выделяют из корней растения извлечением эфиром в присут­ствии аммиака; после удаления большей части растворителя (эфира) оста­ток извлекают водным раствором винной кислоты, промывают петролейным эфиром, подщелачивают раствором аммиака, выделившиеся алкалоиды рас­творяют в хлороформе и пропускают через хроматографическую колонку, заполненную окисью алюминия. Вымывание колонки производят хлоро­формом, дихлорэтаном или другими органическими растворителями.

Д. Г. Колесников с сотрудниками установил целесообразность извле­чения алкалоидов раувольфии 10%-ной уксусной кислотой. Синтез резер­пина осуществлен в 1956 г. Вудвардом с сотрудниками по схеме:



6-Метокситриптамин (V) конденсируют с 5-метокси-4-ацетокси-6-метиловым эфиром-2-альдегидоциклогександикарбоновой кислоты 1,6 (VI) и об­разующийся азолактам (VII) подвергают циклизации. При взаимодействии (VIII) с хлорокисью фосфора происходит образование хлорида метилацетил-резерпата (IX) и при последующем восстановлении — образование метил-о-ацетилизорезерпата (X). После превращения лактона изорезерповой кис­лоты (XI) в лактон резерповой кислоты (XII) последний переводят с по­мощью триметоксибензоилхлорида (XIII) в смесь d, l-резерпина (XIV).

Другие пути синтеза подробно изложены Л. Я. Яхонтовым в журнале «Успехи химии» за 1957 г.

Резерпин — белый или желтоватый кристаллический порошок, т. пл. 261—265° (с разл.), [a]D от —113 до —122° (с= 1; хлороформ), легко растворяется в хлороформе, мало растворим в воде, спирте и эфире. при 295 ммк. Раствор в концентрации 0,4—2 мг на 100 мл хлороформа

Для получения хлоргидрата резерпина последний обрабатывают рас­считанным количеством спиртового раствора хлористого водорода. Резер­пин легко инактивируется в кислой и щелочной среде. Ввиду этого препа­раты резерпина не стерилизуют.

Резерпин дает ряд цветных реакций с молибденовой кислотой (желтое окрашивание, переходящее в синее), с раствором ванилина в соляной кис­лоте (розовое), с диметиламинобензальдегидом в присутствии ледяной уксусной и серной кислот (зеленое, переходящее в красное), с серной кисло­той в присутствии нитрита натрия (зеленую флюоресценцию).

Чистоту препарата устанавливают по отсутствию примесей (сульфатов).

Количественное определение резерпина производят ацидиметрически титрованием его раствора в безводной уксусной кислоте 0,1 н. раствором хлорной кислоты в безводной уксусной кислоте, в присутствии индикатора кристаллического фиолетового до зеленого окрашивания. 1 мл 0,1 н. раствора хлорной кислоты соответствует 0,06087 г резерпина, которого в препарате должно быть не менее 98,5% и не более 101,5%.

Хранят под замком (список А), в хорошо закупоренных банках оран­жевого стекла, в прохладном, защищенном от света месте.

Высшая разовая доза — 0,001 г, суточная — 0,005 г. Применяют для лечения гипертонической болезни и психических заболеваний по 0,1—0,3 мг в сутки после еды. Курс лечения 1,5—4 месяца. Детям резерпин назначают в возрасте до 1 года — 0,1 мг 1—2 раза в сутки, до 5 лет — 0,1 мг 2 раза в сутки и от 6 до 12 лет — 0,1 мг 2—3 раза в сутки.

## 6.2 Серотонина адипинат.

5 – окситриптамина адипинат

 

Мол. масса 322,3

Белый или белый с кремоватым оттенком кристалли­ческий порошок, без запаха, растворим в воде, трудно растворим в спирте, нерастворим в эфире; т. пл. 175— 179°С (в интервале 2°С); МРТУ 42 № 3851-70.

Серотонин — биогенный амин, обладающий разнообразными физиологическими свойствами. Характер­ной его особенностью является способность вызывать со­кращение гладкой мускулатуры и сужение кровеносных сосудов, укорачивать время кровотечения, повышать коли­чество тромбоцитов в периферической крови и их агрега­цию, увеличивать устойчивость капилляров.

Применяют серотонина адипинат для лечения гемор­рагического синдрома при различных патологических со­стояниях, в том числе при болезни Верльгофа, гипо - и ап-ластической анемии, тромбастении, геморрагическом ва-скулите, после лечения злокачественных новообразований цитостатическими средствами.

Выпускается в ампулах по 1 мл 1 % раствора N. 10.

Метод синтеза серотонина адипината разработан во ВНИХФИ на основе схемы, предложенной Абрамовичем и Шапиро:







Схема аналогична получению мексамина и предусматривает использование общего полупродукта — калиевой соли З-карбоксипиперидона-2 (V), метод приго­товления которого из малонового эфира и акрилонитрила рассмотрен при изложении способа синтеза мексамина.

Паранитрофенол (I) при взаимодействии с бензил-хлоридом в спиртово-щелочной среде превращают в п-бен-зилоксинитробензол (II), который восстанавливают в при­сутствии никелевого катализатора до п-бензилоксианили-на (III), и последний диазотируют нитритом натрия в солянокислой среде. Полученный п-бензилоксифенилдиазо-ний хлорид (IV) без выделения подвергают взаимодейст­вию с калиевой солью З-карбоксипиперидона-2 (V). Обра­зовавшийся п-бензилоксифенилгидразон пиперидиндио-на-2,3 (VI) циклизуют по Фишеру в присутствии серной кислоты. Продукт циклизации—1-оксо-6-бензилокси-1,2,3,4-тетрагидро-р-карболин (VII) — омыляют едким кали с раскрытием лактамного кольца и при дальнейшей об­работке уксусной кислотой выделяют 5-бензилокси-триптамин-2-карбоновую кислоту (VIII). Во избежание повторного замыкания лактамного цикла осуществляют фталильную защиту первичной аминогруппы и N-фталил-5-беизилокситриптамин-2-карбоновую кислоту подвергают термическому декарбоксилированию до М-фталил-5-бен-зилокситриптамина (IX). В соединении IX снятие М-фта-лильной защиты проводят гидразингидратным методом, О-бензильной защиты — гидрогенолизом в присутствии палладиевого катализатора. Полученный серотонин выде­ляют в виде адипината XI. Метод является преимущественным по сравнению с другими описанными в литературе способами синтеза серотонина: из м-нитробензальдегида через м-оксибензальдегид, 2-нитро-5-оксибензальдегид, 2-нитро-5-бензилокси-β-нитростирол и 5-бензилоксииндол с последующей конден­сацией с оксалилхлоридом, обработкой дибензиламином, восстановлением алюмогидридом лития и каталитическим снятием О-бензильной защиты (И стадий с общим выхо­дом 11%); из о-хлорбензойной кислоты через 2-хлор-5-нитробензойную кислоту, 2-хлор-5-аминобензойную кислоту, 2-хлор-5-бензилоксибензойную кислоту, 2-М-карбоксиме-тил-М-ацетиламино-5-бензилоксибензойную кислоту, 1-ацетил-З-ацетокси-5-бензилоксииндол, 1 -ацетил-5-бензилокси-индоксил с последующей конденсацией с циануксусной кислотой, восстановлением нитрильной группы алюмогид-ридом лития и каталитическим снятием п-бензильной за­щиты (11 стадий с общим выходом 11%); по реакции Фишера из п-бензилоксифенилгидразина и труднодоступ­ного ацеталя γ-аминомасляного альдегида, из диэтилового эфира янтарной кислоты и этилформиата через β-формил-пропионовую кислоту и ее п-бензилоксифенилгидразон с применением реакции Фишера, превращением 3-карбэто-ксиметил-5-бензилоксиидола через гидразид в амид и вос­становление последнего алюмогидридом лития (8 стадий с общим выходом 10,5%); из п-бензилоксианилина через п-бензилоксифенилдиазоний хлорид и продукт взаимодей­ствия последнего с этиловым эфиром а-ацетил-б-фталими-довалериановой кислоты с дальнейшей циклизацией по Фишеру и снятием N-фталильной и О-бензильной защит­ных групп (девять стадий с общим выходом ~11%).

п-Бензилоксинитробензол (II).

Смесь 252 г п-нитрофе-нола (I), 1,92 л, изопропилового спирта, 134 мл 42% рас­твора едкого натра и 250 мл хлористого бензила кипятят 6 ч, охлаждают до 15°С и оставляют при этой темпера­туре на 2 ч. Осадок II отфильтровывают, промывают изо-пропиловым спиртом (2 раза по 120 мл) и водой (3 раза по 500 мл). Получают 387,7 г (93%) II с т. пл. 106—107°С (содержание основного вещества 99%).

п-Бензилоксианилина гидрохлорид (III).

Раствор 840 г II в 4,2 л этилового спирта гидрируют в присутствии ни­келевого катализатора при 20—25°С и давлении водоро­да 20 атм. Катализатор отфильтровывают, промывают 500 мл этилового спирта. К объединенным спиртовым рас­творам при температуре не выше 16°С приливают посте­пенно при перемешивании ~400 мл конц. соляной кисло­ты до рН 3,5. Выделяются кристаллы III; для полноты кристаллизации дают выдержку 1,5 ч при +5°С, перио­дически проверяя рН. Осадок отфильтровывают. Спирто вой маточный раствор упаривают до Vis первоначального объема, остаток охлаждают до 10—15°С и дополнительно выделившееся количество 111 отфильтровывают. Общин выход 786 г (91%); т. пл. 214—216°С, содержание основ­ного вещества не ниже 99%.

3-п-Бензилоксифенилгидразон пиперидиндиона-2,3 (VI).

В смеси 900 мл воды и 195 мл соляной кислоты раство­ряют 141,4 г III. Раствор охлаждают до 10—15°С и к нему под поверхность постепенно приливают раствор 46,3 г нитрита натрия в ПО мл воды, поддерживая температуру реакционной массы 10—15°С за счет охлаждения извне. Дают дополнительно выдержку 30 мин и контролируют конец реакции йодокрахмальной бумажкой (по наличию свободной азотистой кислоты). Азотистую кислоту разла­гают прибавлением 5 г мочевины. К диазораствору прили­вают раствор 140 г ацетата натрия в 140 мл воды до рН 4,5—5. Массу охлаждают до 0°С, фильтруют и при пере­мешивании прибавляют к охлажденному до 0°С и под­кисленному уксусной кислотой до рН 4,5—5 раствору V, приготовленному, как описано в синтезе мексамина (см. с. 164), из 105,8 г З-карбэтоксипиперидона-2. Внешнее охлаждение снимают и массу перемешивают 6 ч (темпе­ратура постепенно повышается до комнатной), после чего перемешивание продолжают еще 24 ч при 20—25°С. Оса­док VI отфильтровывают, промывают водой (5 раз по 100 мл), спиртом (2 раза по 50 мл) и высушивают в ва­кууме при 40°С. Выход 177,8 г (86,9%).

1-Оксо-6-бензилокси-1,2,3,4-тетрагидро-р-карболин (VII).

Смесь 540 мл этилового спирта, 27,6 мл серной кислоты и 177,8 г гидразона VI кипятят при перемешивании 2 ч. При нагревании взвесь гидразона VI растворяется и при­мерно через 1 ч появляется осадок VII. Массу охлаждают до 8—10 °С в течение 2 ч. Осадок VII отфильтровывают, промывают 60 мл этилового спирта и 3 раза по 100 мл роды (до отсутствия кислой реакции на конго). Получают 190 г сырого VII (127 г в пересчете на сухой, выход 80,7%), который без высушивания направляют на следую­щую стадию.

5-Бензилокситриптамин-2-карбоновая кислота (VIII).

К раствору 216 г едкого кали в 1,3 л воды прибавляют 100 г карболина VII (в пересчете на сухой) ц 1,3 л эти­лового спирта. Кипятят при перемешивании 6 ч, подкисля­ют уксусной кислотой (~216 мл) до рН 6, охлаждают до 20—30 СС, дают выдержку 1 ч. Осадок отфильтровывают, промывают 200 мл 50% этилового спирта и 5 раз по 200 мл горячей воды. Сушат при 1000С. Выход 122 г (86,5%); т. пл. 212—214 °С, содержание основного вещества не ме­нее 86%.

5-Бензилокситриптамин (X).

Смешивают 100 г мелко растертой кислоты VIII с 50,2 г фталевого ангидрида и нагревают без перемешивания до 180 °С. При этом проис­ходит образование М-фталил-5-бензилокситриптамин-2-карбоновой кислоты и отгонка воды. Далее температуру постепенно поднимают в течение 1 ч до 240 °С. Начинает­ся процесс декарбоксилирования и масса разжижается. Пускают мешалку и перемешивание при 235—240 °С про­должают 2 ч (конец декарбоксилирования контролируют по'прекращении выделения углекислого газа). Затем мас­су охлаждают до 100°С и постепенно приливают 700 мл этилового спирта и 45 мл гидразингидрата. Кипятят при перемешивании 3 ч, охлаждают до 20 °С, осадок отфильт­ровывают, промывают спиртом (3 раза по 50 мл). Объеди­ненные спиртовые растворы охлаждают до 5°С и подкис­ляют по конго соляной кислотой (~65 мл), перемешива­ние при 0+5 °С продолжают 3 ч. Выделившийся осадок 5-бензилокситриптамина гидрохлорида отфильтровывают, промывают 2 раза по 25 мл этилового спирта и растворя­ют в 1,2 л кипящей воды с добавкой 8 г угля. К отфильт­рованному водному раствору при 70—80 °С и перемеши­вании постепенно приливают 10% раствор едкого натра · до устойчивой сильнощелочной реакции по фенолфталеину. Массу охлаждают до 10 °С, выделившийся осадок основа­ния X отфильтровывают, промывают водой (3 раза по 20 мл) до отсутствия щелочной реакции и сушат при 50— 60 °С, после чего перекристаллизовывают из 200 мл бен­зола с добавкой 2 г активированного угля. Выпавшие при охлаждении до 10°С кристаллы X отфильтровывают, про­мывают 2 раза по 20 мл холодного бензола. Бензольные фильтраты упаривают до 0,2 первоначального объема, охлаждают до 10 °С и отфильтровывают дополнительное количество X. Общий выход 27,5 г (37,7%); т. пл. 90— 92°С; содержание основного вещества не ниже 98%.

Серотонина адипинат (XI).

150 г X, 3 л этилового спирта и 30 г палладиевого катализатора, содержащего 5% окиси палладия на карбонате калия, гидрируют при 18—25 °С и давлении водорода 3 атм. Катализатор отфильтровывают, промывают 150 мл этилового сЛирта и к спиртовому фильтрату приливают горячий раствор 82,5 г адипиновой кислоты; \в 450 мл этилового спирта. (Фильт­рацию растворов, содержащих серотонин, и получение серотонина адипината необходимо проводить быстро, так как серотонин на воздухе темнеет.) При охлаждении вы­деляется осадок серотонина адипината (выделение кри­сталлов ускоряется затравкой). Массу охлаждают 1 ч при 0°С, продукт отфильтровывают, промывают 150 мл эти­лового спирта. Спиртовые маточные растворы упаривают в вакууме до '/в первоначального объема и выделяют до­полнительное количество XI. Весь полученный продукт перекристаллизовывают из 85% этилового спирта с до­бавлением активированного угля. Спиртовой раствор ох­лаждают до 0°С, XI отфильтровывают, промывают холод­ным (0°С) этиловым спиртом и сушат при 50—60 °С. По­лучают 143 г (82,4%) XI [11].

6.3 М**ексамин**



Мол. масса 226,5

Белый или белый с серовато-кремовым оттенком кри­сталлический порошок, растворим в воде, метиловом и эти-ловом спиртах, нерастворим в эфире, бензоле, хлористом метилене; т. пл. 242—244 °С разл.; Мексамин —оригинальный радиопротектор, близкий по фармакологическим свойствам к серотонину. Препарат вызывает сокращение гладкой мускулатуры, сужение кровеносных сосудов, уменьшение диуреза.

Применяют мексамин для профилактики лучевой реак­ции, в том числе при рентгенотерапии злокачественных но­вообразований. В отличие от серотонина используется пероральво.

Форма выпуска: таблетки по 0,05 г, покрытые обо­лочкой, N. 50 Метод синтеза мексамина разработан во ВНИХФИ на основе схемы, предложенной Абрамовичем и Шапиро.





При конденсации по Михаелю малонового эфира (I) с акрилонитрилом (II) получают диэтиловый эфир β-циан-этилмалоновой кислоты (III), который путем каталитиче­ского восстановления в присутствии никеля превращают в 3-карбэтоксипиперидон-2 (IV). Сложно эфирную группу в оксоэфире IV омыляют и полученную калиевую соль З-карбоксипиперидона-2 (V) без выделения подвергают взаимодействию с п-метоксифенилдиазоний хлоридом (VI), образующимся при диазотировании нитритом натрия в со­лянокислой среде п-анизидина (VII). Возникающий 3-п-метоксифенилгидразон пиперидиндиона-2,3 (VIII) подвер­гают циклизации нагреванием в водно-спиртовой среде с кислотным катализатором. Продукт циклизации по Фи­шеру — 1 -оксо-6-метокси-1, 2, 3, 4-тетрагидро-β-карболин (IX)—омыляют едким кали с раскрытием шестичленного лактамного кольца и при дальнейшей обработке уксус­ной кислотой выделяют 5-метокситриптамин-2-карбоно-вую кислоту (X), которую подвергают декарбоксилиро-ванию с дальнейшим выделением 5-метокситриптамина гидрохлорнда [мексамина (XI)]. Приведенный выше ме­тод имеет преимущество перед другими опубликованными в литературе способами синтеза 5-метокситриптамина: из п-метоксифенилгидразина и диэтилацеталя γ-аминомасля-ного альдегида с циклизацией по Фишеру соответствующе­го гидразона, основанного на использовании труднодоступ­ного - γ-аминомасляного альдегида; из п-метоксифенилгид­разина и труднодоступного γ-хлормасляного альдегида, из 5-метоксииндола через магиийорганическое про­изводное с дальнейшей конденсацией его с хлорацетони-трилом и восстановлением 5-метоксииндолил-З-ацетони-трила натрием в кипящем спирте; через полученный по реакции Вильсмайера 5-метоксииндол-З-альдегид и 3- (β-нитровинил) -5-метоксииндол с восстановлением по­следнего алюмогилоидом лития в тетрагидрофуране; из п-метоксифенилгидразона β-формилпропионовой кислотыс циклизацией по Фишеру в этиловый эфир 5-метоксииндолил-3-уксусной кислоты и далее через гидразид и амид с восстановлением последнего алюмогидридом лития; из п-метоксифенилдиазоний хлорида и этилового эфира α-ацетил-б-фталимидовалериановой кислоты с циклизаци­ ей получающегося гидразона по Фишеру (в варианте Аб­рамовича и Шапиро), омылением сложноэфирной группы в 2-карбэтокси-3-(β-фталимидоэтил)-5-метоксииндоле, декарбоксилированием и снятием фталильной защиты; из 5-метоксииндола через 5-метоксиграмин и 5-метоксииндолилацетонитрил с восстановлением нитрильной группы по методу А. П. Терентьева, М. Н. Преображенской и Бан-Лун-Ге — действием гидразингидрата в присутствии никеля Ренея.

Диэтиловый эфир β-цианэтилмалоновой кислоты (III).

К 1137 мл I прибавляют 47,2 г натрия. Когда он полностью прореагирует, массу нагревают до 80 °С и приливают 496 мл II с такой скоростью, чтобы температура остава­лась в пределах 85—90 °С. Перемешивают до тех пор, по­ка температура не понизится до 70°С, и охлаждают до 20°С. Затем приливают 20 мл 98% уксусной кислоты (рН достигает 5—6), перемешивают 15 мин, проверяют рН раствора, добавляют 680 мл дихлорэтана и 480 мл воды. В водный раствор переходят ацетат натрия и по­бочные продукты полимеризации акрилонитрила. Дихлорэтановый слой отделяют, промывают водой 2 раза по 200 мл и упаривают при давлении 100—150 мм рт.'ст. Остаток перегоняют в вакууме, собирают фракцию с т. кип. 164—168°С (8 мм рт. ст.). Выход 1002 г (65,5%), считая на II.

3-Карбоэтоксипиперидон-2 (IV).

Раствор 1 кг цианэфи-ра III в 800 мл абсолютного этилового спирта гидрируют в присутствии 75 г никелевого катализатора при 50 °С и давлении водорода 50—60 атм. Конец гидрирования опре­деляют по методу ГЖХ, анализом отобранной пробы (со­держание III не должно превышать 2%). Катализатор отфильтровывают. От фильтрата продуванием азотом в течение 6 ч отделяют летучие амины, образовавшиеся в качестве побочных продуктов при гидрировании и могу­щие без отдувки при последующем упаривании вызвать сильное вспенивание. Затем спирт отгоняют (для более полного удаления спирта, препятствующего дальнейшей перекристаллизации из фреона-113, в конце отгонки под­ключают вакуум с остаточным давлением 150 — 200 мм рт. ст. и поднимают температуру в массе до 90— 95 °С). Остаток перекристаллизовывают из 1000 мл фреона-113 [вещество растворяют при 45—47°С, кристаллизу­ют при 0—(+3°С)]. Осадок отфильтровывают, промыва­ют 200 мл фреона-113 и высушивают в вакууме. Выход 443 г (55,5%).

3-п-Метоксифенилгидразон пиперидиндиона-2,3 (VIII).

К раствору 94 г едкого кали в 2,5 л воды прибавляют 251 г IV, нагревают 3 ч при 27—30 °С с перемешиванием и к охлажденному до —5°С раствору калиевой соли З-карбоксипиперидона-2 (V) приливают охлажденный до —2 °С водный раствор п-метоксифенилдиазоний хлорида, приготовленного путем диазотирования 196 г перекристал­лизованного из этилового спирта п-анизидина (VII) [диазотирование проводят постепенным добавлением к VII, растворенному в смеси 1,85 л воды и 706 мл 27% соляной кислоты, 485 мл раствора нитрита натрия, содержащего 20 г/л основного вещества, поддерживая рН раствора 1,0, температуру — 2 — (+2°С) и контролируя конец процесса по йодкрахмальной бумажке; избыток нитрита натрия разлагают приливанием 50% раствора мочевины при той же температуре до отрицательной реакции на нитрит-ион по йодкрахмальной бумажке; затем избыток соляной ки­слоты нейтрализуют раствором поташа до рН 6,0]. Взаи­модействие VI с V проводят в уксуснокислой среде при рН 4,0, для чего в течение 2—3 мин к реакционной смеси приливают 2,13 л уксусной кислоты при температуре не выше +2°С. Для завершения реакции массу перемешива­ют 30 ч при — 2—(+2°С) и 24 ч при 0°С— (+4°С). Оса­док VIII отфильтровывают, промывают водой (2 раза по 250 мл) и высушивают при 20—25 °С в вакууме. Выход 288 г (86%, считая на IV).

1 -Оксо-6-метокси-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин (IX).

К 1,24 л 50% этилового спирта прибавляют кислотный катализатор и 295 г 3-п-метоксифенилгидразона пипери­диндиона-2,3 (VIII) и кипятят 3 ч, охлаждают до 0— (+3°С), перемешивают при этой температуре еще 2 ч (снижение температуры ниже 0°С приводит к загрязнению выкристаллизовывающегося продукта смолистыми приме­сями) . Осадок IX отфильтровывают, отмывают водой до нейтральной реакции (расходуется ~1,68 л воды) и вы­сушивают в вакууме при 60—70 °С. Выход 192,5 г (70%).

5-Метокситриптамин-2-карбоновая кислота (X).

К рас­твору 119 г едкого кали в 950 мл 60% этилового спирта прибавляют 61,5 г IX и массу кипятят 8 ч, после чего отго­няют часть этилового спирта, повышая в течение 3 ч тем­пературу в парах до 95°С. К остатку приливают 100 мл воды, прибавляют 12 г угля и перемешивают 15 мин при 30—35°С; уголь отфильтровывают и к фильтрату, охлаж­денному до 8—10°С, медленно приливают 96% уксусную кислоту до рН 6 с такой скоростью, чтобы температура реакционной массы не превышала 15°С. Затем массу охлаждают до 0°С и дают выдержку 5 ч. Выделившийся осадок X отфильтровывают, промывают 50 мл воды и в виде пасты, содержащей 32% основного вещества, 14% ацетата калия и около 54% воды, используют на следую­щей стадии.

5-Метокситриптамина гидрохлорид (мексамин) (XI).

Пасту X, полученную на предыдущей стадии, смешивают С 442 мл воды и 102 мл 28% соляной кислоты. Медленно нагревают до кипения (имеет место вспенивание за счет выделения углекислого газа). Когда масса закипает, ток углекислого газа сильно замедляется и для завершения процесса и защиты от окисления кислородом воздуха в реакционную массу через барбатер начинают пропускать азот. Кипячение в токе азота продолжают 4 ч, затем массу охлаждают до 40—50 °С, обесцвечивают углем и обраба­тывают при 25—35 °С 150 мл 42% раствора едкого натра, охлаждают до 0—(+5°C) и дают выдержку 2 ч. Выделив­шийся осадок основания 5-метокситриптамина отфильтро­вывают, промывают 30 мл холодной (от 10 до 12°С) воды, высушивают и растворяют в 1,8 л хлористого метилена. Раствор высушивают прокаленным поташом, разбавляют 40 мл абсолютного этилового спирта и очищают пропу­сканием через «угольную подушку», приготовленную из 80 г нейтрального активированного угля, промытого хло­ристым метиленом и этиловым спиртом. К фильтрату при­бавляют 30% раствор хлороводорода в этиловом спирте до рН 4—5. Осадок XI отфильтровывают, промывают смесью хлористого метилена с этиловым спиртом (45:1), высушивают при 20—22 °С и остаточном давлении 300— •400 мм и перекристаллизовывают из абсолютного этило­вого спирта в соотношении 1:20 с добавкой 2,5% ней­трального активированного угля. Процесс ведут в атмо­сфере азота. Выход XI (с учетом выделенного из маточ­ных растворов) 22,1 г (34,4% на IX) [12].

##

## 6.4. Антидепрессанты дибензазепинового ряда.

Семичленные циклы с одним или двумя циклическими гете-роатомами являются составной частью фармакологически цен­ных соединений. Так, производные азепина (семичленного гетероцикла, содержащего один циклический атом азота) из­вестны как антидепрессанты. Замещенные тиепины (семичлен­ный цикл с циклическим атомом серы) оказались интересны в качестве анестетиков, гипотензивных и антигистаминных средств. Соединения 1,4-диазепинового ряда (включающие два циклических атома азота) обладают свойствами транквилизато­ров. Среди тиазепинов (в гетероцикле содержатся один атом серы и один - азота) найдены гипотензивные средства. Ряд дигидропроизводных дибензо(b,f)-азепинов вошел в медицинскую практику благодаря сильновыраженным свойствам снимать убольных с психическими расстройствами депрессивные состоя­ния. Типичными представителями этого класса антидепрессан­тов являются дезипрамин (1), имипрамин (имизин, 2) и другие препараты (3,4). Все они имеют при циклическом атоме азота аминопропильную группу с различными заместителями. Уста­новлено, что некоторые из указанных препаратов снимают де­прессию за счет ингибирования обратного захвата нейроном медиаторных моноаминов:



Ниже представлена схема синтеза дезипрамина (1) и лофе-прамина (3), которая начинается с формирования семичленного дигидроазепинового цикла (соединение 7) внутримолекулярной электрофильной конденсацией диариламина (6), получаемого из амина (5). После восстановления карбонильной группы до ме-тиленовой проводят N-алкилирование диазепина (8) 3-хлор-пропанолом. В полученном спирте (9) замещают ОН-группу на хлор, а затем вводят метиламинную группу, синтезируя таким образом дезипрамин (1). N-Алкилированием л-хлорфен-ацилбромидом получают еще один антидепрессант - лофепрамин (3):



Иногда замена азепинового фрагмента на циклогептановый не приводит к потере антидепрессантных свойств (сравните строение имипрамина и амитриптилина (10)·



Следует отметить, что антидепрессант (10) (амитриптилин, триптизол) содержит дифенилметиленовый фрагмент, что сбли­жает его с фармакологическим блоком лекарственных веществ, которые имеют в своей структуре "магическую группу" произ­водных дифенилметанов (см. разд. 4 2). Подобное структурное сходство в некоторой степени подтверждается заметным седа-тивным и холинолитическим действием, появляющимся у триптизола (10) **[10]**.

##

## 6.5 Синтез и исследование фталимидоалкилпиперазинов.

Обнаружение в конце 80-х годов прошлого столе­тия важной роли 5-HT1A рецепторов в патогенезе тре­вожных состояний и депрессии послужило стимулом к активному поиску их лигандов. Среди соединений, проявляющих высокий аффинитет к 5-HT1AR, наибо­лее изучены производные арил(гетарил) пиперазинов, обладающие анксиолитическим эффектом, хотя в медицинскую практику внедрены пока только буспирон и гепирон, являющиеся частичными агонистами 5-HT1A -рецепторов.

Основными факторами, ограничивающими их при­менение в клинике, являются низкая биодоступность, позднее наступление терапевтического действия (ино­гда через 2-6 недель, высокое сродство этих соединений к адреналиновым (α1, α2, β2), дофамино­вым (D2) и некоторым другим рецепторам ЦНС.

Причиной низкой селективности арил(гетарил)пиперазинов является "эволюционная" близость 5-HT1A-серотониновых, D2-дофаминовых и α1 адрено-рецепторов, относящихся к одному и тому же суперсемейству G-белок-сопряженных рецепторов. Анализ первичных аминокислотных последовательностей свиде тельствует о высокой степени их гомологичности(1). Тем неменее, обнаружение таких высокоселективных лиган­дов 5-HT1A -рецептров как (SJ-UH-301 и WAY-100635 [II] свидетельствует о существенных различи­ях в структуре связывающих центров этих рецепто­ров. Поиск и выявление структурных особенностей ана­логов буспирона, влияющих на селективность к 5-НТ1А-рецепторам [8, 9], важны не только для синтеза потенциальных лекарственных средств с избиратель­ным тера-певтическим эффектом, но и для изучения особенностей лиганд-рецепторных взаимодействий.

Цель настоящего исследования — синтез фталимидоалкилпиперазинов, различающихся по длине полиметиленового спейсера, структуре арильного фраг­мента, и изучение их аффинитета к 5-НТ1А-серотониновым, D2-дофаминовым рецепторам головного мозга крыс, а также анксиолитических свойств.

Гидробромиды 4-(фталимидоалкил)-1-арилпиперазинов (I, т = 1) (табл.6.1) синтезированы действием со-бромалкилфталимидов II на 1-арилпиперазины III в среде спирта (бутанол либо пентанол) или ацетонитрила. Основания 1а - г (т = 0) получали по этой же схеме, но в присутствии соды или поташа. ω -5-Бром-алкилфталимиды II (п = 2 - 6) получали кипячением



2-[3-(4-Фенил-1-пиперазинил)пропил]фталимид

(1в). Смесь 3,082 г (11,5ммоль) 2-(3-бромпропил-1)-фталимида, 1,06 г (10ммоль) Na2CO3 1,517мл (10ммоль) 1-фенилпиперазина и 15мл безводного ацетонитрила кипятят 6 ч, охлаждают и разбавляют водой (40 мл). Осадок отфильтровывают и перекрис-таллизовывают из бензола. Получают 2.55 г вещества в виде кристаллов желтого цвета.

Соединения 1а, б,г синтезированы в присутствии поташа в условиях, описанных ранее.

Гидробромид 1-{2-хлорфенил)-4-[6-(фталимидо)-гексил]пиперазина (1р). Смесь 1 г (5 ммоль) 1-(2-хлорфенил)пиперазина, 1,5 г (5 ммоль) 6-фталимидо-гексилбромида в 10мл пентанола кипятят 24ч и ох­лаждают. Осадок отфильтровывают, промывают аце­тоном, эфиром и перекристаллизовывают из этанола. Выход 0,57 г, В близких условиях получают соединения 1д - п, с-ф

**Таблица 6.1**

**Физико-химические характеристики 4-(фталимидоалкил)-1-арилпиперазинов**



|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Соед | n | R | m | t пл, оС  |   | выход% | Брутто формула  | m/z |
| 1а  | 1 | C6H5  | 0 | 164 | -165 | 62 | C19H19N3O2 | 311 |
| 1б  | 2 | C6H5  | 0 | 160 | -161 | 60 | C20H21N3O2 | 325 |
| 1в  | 3 | C6H5  | 0 | 135 | -137 | 73 | C21H23N3O2  | 339 |
| Iг | 4 | C6H5  | 0 | 139 | -140 | 55 | C22H25N3O2  | 353 |
| 1д  | 4 | 2-ClC6H4  | 1 | 208 | -210 | 57 | C22H24N3O2CI HBr  | 397\*  |
| le  | 4 | 2-СН3С6Н4  | 1 | 211 | -213 | 32 | C23H27N3O2 \* HBr  | 377\*  |
| 1ж  | 4 | 2-CNC6H4  | 1 | 228 | -230 | 38 | C23H24N3O2 \* HBr  | 388\*  |
| 1з  | 4 | 3-CH3C6H4  | 1 | 253 | -255 | 62 | C23H27N3O2 \* HBr  | 377\*  |
| 1и  | 4 | 4-CH3C6H4  | 1 | 221 | -223 | 53 | C23H27N3O2 \* HBr  | 397\* |
| 1к  | 4 | 2,5-(CH3)2C6H4  | 1 | 252 | -254 | 37 | C24H29N3O2 \* HBr  | 391\*  |
| 1л  | 4 | 2,4-(CH3) 2C6H3  | 1 | 207 | -209 | 52 | C24H29N3O2 \* HBr  | 391\*  |
| 1м  | 5 | 2-ClC6H4  | 1 | 189 | -190 | 42 | C23H26N3O2CI\*HBr  | 411\*  |
| Iн  | 5 | 2-CH3C6H4  | 1 | 190 | -192 | 47 | C24H29N3O2 \* HBr  | 391\*  |
| 1о  | 5 | 3-CH3C6H4  | 1 | 165 | -167 | 62 | C24H29N3O2 \* HBr  | 391\*  |
| In  | 5 | 4-CH3C6H4  | 1 | 189 | -191 | 54 | C24H29N3O2\* HBr  | 391\*  |
| 1р  | 6 | 2-С1С6Н4  | 1 | 214 | -216 | 23 | C24H28N3O2Cl \* HBr  | 425\*  |
| Ic  | 6 | 2-CH3C6H4  | 1 | 175 | -176 | 34 | C 25H28N3O2 \*HBr  | 405\*  |
| 1т  | 6 | 3-СН5С6Н4  | 1 | 174 | -176 | 37 | C25H28N3O2 \* HBr  | 405\*  |
| 1y  | 6 | 4-CH3C6H4  | 1 | 232 | -234 | 28 | C25H31N3O2 \* HBr  | 405\*  |
| 1ф  | 6 | 2,4-(CH3) 2C6H3  | 1 | 201 | -203 | 38 | С26Н33N3О2\* HBr  | 419\*  |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |

**Результаты и их обсуждение**

Данные радиолигандного анализа свидетельствуют (табл. 2), что соединения, содержащие 1- или 2-звеньевой мостик, характеризуются практически полным от­сутствием аффинитета как к 5-НТ1А-серотониновым, так и к D2-дофаминовым рецепторам ЦНС. Соедине­ние 1в, содержащее пропиленовый мостик, обладает субмикромолярным сродством к 5-НТ1А -серотониновым рецепторам. Удлинение пропиленового мостика на один атом углерода приводит к получению высоко­аффинного соединения Iг, причем сродство этого сое­динения в 18,6 раза выше к 5-НТ1А -серотониновым. чем к D2-дофаминовым рецепторам. Введение орто-С1 заместителя в арильный фрагмент (соединение 1д) повышает аффинитет к 5-НТ1А-серотониновым и сни­жает к D2-дофаминовым рецепторам. Следует отме­тить, что все opmo-Cl-фенилпроизводные фталимидо-пиперазинов независимо от количества метиленовых групп в алкильной цепи проявляют высокий аффини­тет к 5-НТ1А-серотониновым рецепторам (Кi соедине­ний изменяется в интервале 5,2 - 14 нМ).

Замена атома хлора на метильную группу в арома­тическом фрагменте приводит к значительному сни­жению аффинитета к 5-НТ1А-серотониновым (1е), и к D2-дофаминовым (1ж) рецепторам. Введение метильной группы в мета- или пара-положения или одновре­менное введение двух метильных групп в положения 2 и 4, или 2, и 5 арильного фрагмента молекулы 4-фенил-алкилпиперазинилфталимида существенно понижает эффективность их связывания с обоими типами рецеп­торов.

Увеличение длины полиметиленового мостика (n > 4) заметно ухудшает связывание с D2-дофаминовыми рецепторами, делая эти соединения более селек­тивными к 5-НТ1А-серотониновым рецепторам.

Соединение 1м почти в 100 раз более селективно связывается с 5-НТ1А-серотониновыми, чем с D2-дофаминовыми рецепторами

Соединение 1м проявляет анксиолитическую актив­ность и по эффективности не уступает буспирону (рис. 1).

Как следует из данных, приведенных на рис. 2, име­ет место достоверная зависимость между аффините­том и анксиолитической активностью исследованных соединений (R = 0.92).

Полученные данные могут быть использованы при поиске новых потенциальных анксиолитиков среди селективных лигандов 5-НТ1A- серотониновых рецеп­торов [13].

**7. Фармакопейный анализ**

**Reserpinum**

**Рез****ерпин**

L-Резерпин

C33H40N2O9  М. в. 608,7

**Описание**. Белый или желтоватый мелкокристаллический порошок.

**Растворимость**. Очень мало растворим в воде, 95% спирте и эфире, легко растворим в хлороформе и уксусной кислоте.

**Подлинность**. К 1 *мг* препарата прибавляют 0,2 *мл* раствора ванилина в соляной кислоте; в течение 2 минут появляется розовое окрашивание.

1 *мг* препарата растворяют в 2 *мл* 95% спирта, прибавляют 1 *мл* 0,5 н. раствора серной кислоты и 0,5 *мл* 0,1 *мол* раствора нитрита натрия; через 1—2 минуты появляется зеленая флюоресценция.

**Удельное вращение** от —113° до —122° (1% раствор в хлороформе).

**Оптическая плотность.** 0,002% раствор препарата в 95% спирте имеет максимум поглощения при длине волны 268 *нм;* оптическая плотность этого раствора в кювете с толщиной слоя 1 *см* при длине волны 268 *нм* - около 0,55; в интервале длин волн от 288 *нм* до 295 *нм* около 0,34.

**Потеря в весе при высушивании.** Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 100—105° до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 1 %.

**Сульфатная зола** из 0,2 *г* препарата должна быть невесомой.

**Количественное определение.** Около 0,3 *г* препарата (точная навеска) растворяют в 10 *мл* безводной уксусной кислоты и титруют 0,1 н. раствором хлорной кислоты до зеленого окрашивания (индикатор — кристаллический фиолетовый).

1 *мл* 0,1 н. раствора хлорной кислоты соответствует 0,06087 г C33H40N2O9, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 98,5% и не более 101,0%.

**Хранение**. *Список А.* В хорошо укупоренных банках оранжевого стекла, в прохладном, защищенном от света месте.

**Высшая разовая доза внутрь 0,002 г.**

**Высшая суточная доза внутрь 0,01 г.**

*Нейролептическое,* *гипотензивное средство* **[14]***.*

# Словарь

5-ОТФ – 5-окситриптофан

5-НТ – 5-гидрокситриптамин

5-НТ – рецепторы – место локализации серотонинотропных веществ

МАО – моноаминооксидаза

СИОЗС - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

# Список использованной литературы

**[1]** <http://www.consilium-medicum.com/> С.Н. Мосолов “Применение современных антидепрессантов в терапии депрессий”, Московский НИИ психиатрии МЗ РФ Том1 №1 2000 год.

**[2]** <http://www.Ability.ru>

**[3]** Зленко Е. Т. “Конспект лекций по фармакологии”.

**[4]** <http://www.Wikipedia.com>

**[5]** [http://www.psychoreanimatology.org/m-articles+article+id-24.html](http://www.psychoreanimatology.org/m-articles%2Barticle%2Bid-24.html) R. G. Schlienger und N. H. Shear Division of Clinical Pharmacology (Leiter: Prof. Dr. N. H. Shear), Sunnybrook Health Science Centre, University of Toronto, Canada Перевод на русский язык опубликован в Интернет “Обзор современной психиатрии”, вып. 1, 1998.

**[6]** <http://www.lossofsoul.com/DEPRESSION/history.htm> “Депрессия. Экскурс в историю.”

**[7]** <http://www.psychiatry.ru> Нуллер Ю. Л., Михаленко И. Н. “Другие средства лекарственной терапии депрессий предшественники моноаминов”

**[8]** <http://www.consilium-medicum.com/> К.С.Раевский “Антидепрессанты: нейрохимические аспекты механизма действия” Институт фармакологии РАМН, Москва., Том3 №5 2001 год.

**[9]** <http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/03_01p/4.shtml> А.Б.Смулевич ”Клинико-фармакологические эффекты антидепрессантов” НЦПЗ РАМН, Москва., Том5 №1 2003 год

**[10]** А. Т. Солдатенков, Н.М. Колягина, И.В Шендрик “Основы органической химии лекарственных веществ”, Москва “Химия” 2001 год. с. 172 “Антидепрессанты бензодиазепинового ряда”.

**[11]** Л.Н. Яхонов, Р.Г Глушков “Синтетические лекарственные средства” Москва “Медицина” 1983 год. c. 161-171.

**[12] “**Фармацевтическая химия”, Издательство “Медицина”, Ленинградское отделение, 1966 год. С.- 492.

**[13]** Хим-фарм журнал. Том 37 №1, 2003 с17.

**[14]** 10 Фармакопея СССР