**Лекция №3. Серотонин и серотонинергические средства.**

**Серотонин** - это тормозной нейромедиатор головного мозга, который вырабатывается в шишковидной железе человека из незаменимой аминокислоты триптофана. Обязательным условием для синтеза серотонина является наличие солнечного света, т.е. если человек редко выходит на улицу или стоит пасмурная погода, то синтез серотонина в организме резко снижается, что приводит к снижению настроения.

Синтез серотонина (5- HT):

- из пищевой аминокислоты триптофана образуется 5-гидрокситриптофан под действием  фермента триптофан-гидроксилаза, далее из 5-гидрокситриптофана под действием фермента декарбоксилаза образуется 5- гидрокситриптомин (5-HT, **серотонин**).

Кроме того, серотонин является тканевым гормоном (увеличивает тонус гладких мышечных клеток в стенках сосудов и ряда других внутренних органов)

Серотонин называют «гормоном счастья», он ответственен за хорошее настроение. Благодаря адекватной выработке серотонина в организме, человек чувствует себя в хорошем расположении духа, чувствует прилив сил и настроения, жизнь ощущается ярче и интереснее, повышается сопротивляемость стрессам. И в то же время, при правильном позитивном настрое увеличивается синтез серотонина.

Серотонин помогает передать информацию из одной области мозга в другую. Кроме того, он влияет на множество психологических и других процессах в организме.

Серотонин играет большую роль в регуляции сна и настроения. Соответствующее количество циркулирующего серотонина способствуют расслаблению. Стресс уменьшает количество серотонина, поскольку организм использует его запасы для успокоения.

Исследования показали, что серотонин может играть роль в образовании грудного молока, а его недостаток может стать первопричиной внезапной смерти грудного ребенка во время сна.

Участвует в регуляции тонуса сосудов и поддержании АД.

Серотонин нормализует свёртывание крови; у больных со склонностью к кровотечениям количество серотонина снижено; введение серотонина способствует уменьшению кровоточивости.

Большое количество серотонина производится в [кишечнике](http://ru.wikipedia.org/wiki/Кишечник) (80%). Серотонин играет важную роль в регуляции моторики и секреции в желудочно-кишечном тракте, усиливая его [перистальтику](http://ru.wikipedia.org/wiki/Перистальтика) и секреторную активность. Недостаток серотонина может вызвать кишечную непроходимость.

Серотонин участвует в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта, в частности, синдрома раздраженного кишечника.

Является стимулятором роста для некоторых бактерий кишечной флоры (при дисбактериозе образуется меньше серотонина), причиной тошноты, рвоты и диареи при химиотерапии злокачественных опухолей (из-за массивного выхода серотонина из гибнущих клеток слизистой желудка и кишечника).

Высокий уровень: вызывает успокоение, снижение сексуального возбуждения, чувство благополучия.

Низкий уровень: депрессивное настроение, беспокойство, мигрень, расстройства сна, навязчивые или маниакальные состояния, чувство напряжения и раздражения, тяге к сладкому или потере аппетита.

Существуют несколько типов и подтипов серотониновых рецепторов, которые обозначаются как 5-HT1-, 5-HT2-рецепторы и т.д. (от химического названия серотонина — 5-гидрокситриптамин, 5-НТ).

В медицине используются препараты, влияющие на уровень серотонина:

1. Антидепрессанты, механизм действия которых связан с избирательной блокадой обратного нейронального захвата серотонина (агонисты) в ЦНС (препараты: флуоксетин, пароксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин).

2.Агонисты серотониновых рецепторов - селективные стимуляторы серотониновых 5-HT1-рецепторов в кровеносных сосудах головного мозга, что приводит к их сокращению и уменьшению головной боли. Применяются для лечения мигрени (препараты: суматриптан, золмитриптан, элетриптан, ризатриптан).

3. Селективные блокаторы (антогонисты) серотониновых 5-HT3-рецепторов в головном мозге, которые применяются для подавления тошноты и рвоты при лечении злокачественных опухолей и после хирургических операций (препараты: гранисетрон, ондансетрон, трописетрон).

4. Блокаторы серотониновых рецепторов (антогонисты): мнн - урапидил (торг.-Эбрантил, Эрастил солофарм). Применяется при тяжелых формах гипертонии (в комплексной терапии) в качестве антигипертензивного средства.

**Агонисты серотониновых рецепторов.**

**Мигрень** —это вид головной боли, который характеризуется периодически повторяющимися приступами пульсирующей головной боли, нередко с односторонней локализацией и достаточной интенсивностью, что затрудняет повседневную активность человека. Мигрень может усиливаться при подъеме по лестнице, при физической нагрузке.

Такая головная боль сопровождается двумя или более из следующих симптомов:

-тошнота и/или рвота;

-фотофобия (повышенная чувствительность к свету);

-фонофобия ( повышенная чувствительность к звуку);

-осмофобия ( повышенная чувствительность к запахам).

Характерно, что физическая активность усиливает боль. Часто боль имеет излюбленную локализацию, чаще (но не всегда), встречается с одной стороны. Мигренозная головная боль носит характер приступа и длится от 3 до 72ч, если не были предприняты попытки купировать ее. Если же на протяжении длительного времени боль носит упорно односторонний характер, это является сигналом опасности и может свидетельствовать об объемном процессе в головном мозге (н-р, опухоль).

**Патогенез мигрени.**

Нарушается обмен некоторых веществ, и прежде всего, серотонина и гистамина. Снижение уровня серотонина в мозге приводит к таким проявлениям, как тошнота, рвота, озноб, сон после приступа, депрессия. Постоянная нехватка серотонина «мобилизует» тромбоциты, которые содержат большое количество этого вещества. Происходит резкий выброс серотонина из тромбоцитов, что приводит к моментальному сужению сосудов головного мозга, в результате чего снижается кровоток в отдельных частях мозга, возникает головная боль. Сочетанное действие гистамина и серотонина на рецепторы стенок артерий снижает порог их чувствительности к боли. Затем наблюдается увеличение экскреции серотонина и его метаболитов с мочой и последующее снижение его содержания в плазме и центральной нервной системе. Это приводит к гипотонии церебральных сосудов, их избыточному растяжению, отеку тканей мозга, раздражению болевых рецепторов. Таким образом, развитию цефалгии (головной боли) способствуют снижение порога чувствительности к боли и расширение сосудов головы.

**Агонисты серотонина.**

Механизм действия:

Являются специфическими селективными агонистами серотониновых 5HT1-рецепторов, не влияют на другие подтипы 5HT-серотониновых рецепторов (5HT2-5HT7). Серотониновые 5HT1-рецепторы расположены преимущественно в кровеносных сосудах головного мозга, их стимуляция приводит к сужению этих сосудов, что приводит к уменьшению головной боли.

Препараты:

|  |  |
| --- | --- |
| МНН | Торговое название |
| Суматриптан | Сумамигрен таб.50мг, 100мг №2, №6  Амигренин таб. 50мг, 100мг №2, №6  Имигран таб.50мг, 100мг, р-р д/ин., аэр.назал. |
| Ризатриптан | Релонова таб. 10мг №2 и №6  Капориза таб. диспергируемые в полости рта 10мг №2 и №6 |
| Золмитриптан | Мигрепам таб. 2,5мг №4, №6, №10, №20;  Эксенза спрей назальный дозированный 2,5мг/доза - 20 доз  Зомиг 5мг №3 и №6 и 2,5мг №3 |
|  |  |
|  |  |
| Элетриптан | Релпакс таб. 40мг №2 |
|  |  |

**Релпак**с отличается от всех препаратов более высокой селективностью в отношении сосудов головного мозга и сонных артерий.

Показания: купирование приступов мигрени.

Побочное действие:

-со стороны ЦНС и периферической нервной системы: нарушения чувствительности, астения, головокружение, ощущение тяжести и скованности в конечностях, парестезии, сонливость, ощущение тепла.

-со стороны пищеварительной системы: тошнота, сухость во рту.

-со стороны костно-мышечной системы: миалгия, мышечная слабость.

Противопоказания:

ИБС; нарушения мозгового кровообращения; выраженные нарушения функции печени и почек; беременность и период лактации; возраст пациентов до 18 лет и старше 65 лет (безопасность и эффективность не установлены); повышенная чувствительность к препарату.

Способ применения:

Таблетки принимают внутрь целиком, запивая водой.

Рекомендуемая разовая доза составляет 50 мг (1 таб.), в некоторых случаях может потребоваться применение препарата в более высокой дозе 100 мг. Если симптомы мигрени не исчезают и не уменьшаются после приема первой дозы, то препарат не следует назначать повторно для купирования продолжающегося приступа. Препарат можно применять для купирования последующих приступов мигрени.

Если симптомы уменьшились или прошли, а затем возобновились, можно принять вторую дозу в течение следующих 24 ч. Максимальная доза препарата составляет 300 мг в течение 24 ч.

Отпуск из аптек: по рецепту врача.

**Селективные блокаторы серотониновых 5-HT3-рецепторов.**

**Ондансетрон, гранисетрон и трописетрон — антагонисты 5-НТ. Они относятся к числу самых последних противорвотных средств. Их способность противодействовать рвоте, вызываемой химиотерапией и облучением, была впервые установлена на животных в 1986 г.**

Механизм действия их обусловлен способностью селективно блокировать серотониновые 5-HT3-рецепторы.

**Интенсивное воздействие, индуцирующее рвоту, например эффект цисплатина, вызывает повреждение тканей ЖКТ, которое инициирует высвобождение 5-НТ клетками слизистой оболочки. В результате в моче можно определить повышенное количество 5-гидроксииндолуксусной кислоты, метаболита 5-НТ. Предполагают, что высвобождение 5-НТ стимулирует рецепторы 5-НТ3, расположенные на афферентных нервных окончаниях вагуса и запускающие через них рвотный рефлекс.**

**Ондансетрон и другие антагонисты рецепторов 5-НТ3 устраняют тошноту, позывы к рвоте и рвоту у пациентов, получающих противоопухолевую терапию, вызывающую эти явления, особенно во время острой фазы (т.е. в первый день лечения). Симптомы полностью исчезают у 70% пациентов, а у оставшихся рвота ослабевает. Однако на второй день и далее противорвотное действие менее выражено, и, чтобы получить максимальный лечебный эффект, необходимо добавить глюкокортикостероиды. В настоящее время для этой цели вместе с онданстероном или другими антагонистами рецепторов 5-НТ3 используют дексаметазон или метилпреднизолон, причем это делают даже в первый день лечения. Это жизненно важно для пациентов, больных раком, т.к. появление тошноты и рвоты практически любой степени во время лечения может привести к приобретенной упреждающей тошноте, которая характеризуется появлением тошноты и рвоты при всех дальнейших лечебных мероприятиях и даже при виде персонала и больницы, где впервые начато лечение. Такая упреждающая тошнота резистентна к любым лекарствам, включая антагонисты рецепторов 5-НТ3.**

**Антагонисты рецепторов 5-НТ3 не влияют на морскую болезнь или рвоту, вызванную апоморфином. Показано также, что ондансетрон устраняетрвот у, индуцированную морфином.**

**Лекарства этой группы отличаются высокой степенью безопасности, вызывая лишь незначительные побочные эффекты: головную боль, запоры, ощущение жара или прилива крови. Основные достоинства антагонистов рецепторов 5-НТ3 состоят в том, что они не обладают седативным действием, не взаимодействуют с другими лекарствами и не вызывают генерализованных автономных побочных эффектов, эндокринных изменений или нарушений двигательной активности. Это контрастирует с эндокринными и моторными нарушениями, которые индуцирует метоклопрамид, в равной степени блокирующий рецепторы дофамина и рецепторы 5-НТ3. До введения в практику ондансетрона наиболее эффективный способ устранения рвоты, вызванной химиотерапией и облучением, состоял в эмпирическом использовании чрезвычайно высоких доз метоклопрамида.**

**Препараты:**

|  |  |
| --- | --- |
| **МНН** | **Торговое название** |
| **Ондансетрон** | **Латран**  **Лазаран ВМ**  **Эмесет**  **Осетрон**  **таб. 4мг №10 и раствор для ин. 2мг/мл -4мл №5** |
| **Гранисетрон** | **Китрил**  **таб. 1мг №10 и концентрат для приг.**  **раствора д/ин. 1мг/мл - 3мл №5**  **Нотирол таб. 1мг и 2мг № 10** |
| **Трописетрон** | **Тропиндол капс. 5мг №10 и раствор для в/в введения 1мг/мл - 5мл №1** |

**Отпуск из аптек: по рецепту врача.**

**Вопросы для закрепления материала**

1.Какую роль в организме человека выполняет нейромедиатор серотонин?

2.Какие препараты относятся к группе агонистов серотонина?

3.В какой области медицины применяются лекарственные средства, усиливающие влияние серотонина на ЦНС?

4.Какие препараты относятся к группе антагонистов серотонина?

5.Для чего в медицинской практике используются антагонисты серотонина?