

Психотропные средства

Психолептики

Психоаналептики

Психодислептики

**Кафедра Фармакологии Азербайджанского Медицинского Университета
Доцент Бабаева Светлана**

Психолептики

```
graph TD; A[Психолептики] --- B[Нейролептики]; A --- C[Транквилизаторы Седативные средства]; A --- D[Соли лития]
```

Нейролептики

Транквилизаторы
Седативные
средства

Соли лития

Антипсихотические средства (Нейролептики)



Психоз означает отсутствие или потерю связи с реальностью и включает в себя сильные галлюцинации и/или бред. Он может быть признаком различных психических расстройств.





Негативные

- нарастающая пассивность (и в деятельности, и в социальных контактах);
- сужение спектра интересов, круга знакомств, двигательная заторможенность, обеднение речи;
- когнитивные нарушения (внимание, память, мышление).

Продуктивные

- галлюцинации (чаще всего слуховые, в виде голоса/голосов);
- бред (устойчивые убеждения пациента в чем-либо противоречащие окружающей действительности);
- деперсонализация и дереализация (ощущение размытости границ собственной личности, «Я» и окружающего реального мира).

Аффективные

- депрессия (нередко сопровождающаяся суицидальными явлениями);
- угнетенное эмоциональное состояние, амбивалентность эмоций.

Симптомы шизофрении

Гипотезы о шизофрении

1. Дофаминовая гипотеза

чрезмерная дофаминергическая активность в **лимбической области** играет роль в психозе.

Типичные антипсихотики действуют путем блокирования D2-рецепторов в ЦНС.

**1960 год- Шведский ученый
Арвид Карлсон-
Нобелевская премия**

Предполагается, что когнитивные нарушения и негативные симптомы при шизофрении связаны со снижением дофаминергической активности в коре головного мозга и гиппокампе.

2. Серотониновая гипотеза

- Стимуляция рецепторов 5-HT_{2A} и, возможно, 5-HT_{2C} вызывает галлюцинации (галлюциногенный механизм ЛСД [диэтиламид лизергиновой кислоты])

Стимуляция 5-HT_{2A} →

- Деполяризация глутаматных нейронов
- Стабилизация NMDA-рецепторов
- Ингибирование секреции дофамина в коре и лимбических областях
- **Атипичные антипсихотики проявляют антагонистическую активность в отношении 5-HT_{2A} рецепторов.**

Гипотезы о шизофрении

3. Глутаматная гипотеза

- Глутамат является основным возбуждающим медиатором в мозге
- Глутаматная гипотеза основана на снижении уровня глутамата в спинномозговой жидкости и снижении экспрессии NMDA и AMPA рецепторов в гиппокампе и таламусе у больных шизофренией.
- Мишень препаратов, разрабатываемых для лечения шизофрении (AMPA и NMDA рецепторы).

When the patient
lashes out against "them"—
THORAZINE®
brand of chlorpromazine
quickly puts an end to his
violent outburst

'Thorazine' is especially effective when the psychotic episode is triggered by delusions or hallucinations.

At the outset of treatment, Thorazine's combination of antipsychotic and sedative effects provides both emotional and physical calming. Assaultive or destructive behavior is rapidly controlled.

As therapy continues, the initial sedative effect gradually disappears. But the antipsychotic effect continues, helping to dispel or modify delusions, hallucinations and confusion, while keeping the patient calm and approachable.



SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES
leaders in psychopharmaceutical research



A reminder advertisement — For prescribing information, please see **PDR** or available literature.

История: Хлорпромазин (аминазин)

Он был создан в декабре 1950, как средство, предназначенное для узкой задачи — борьбы с послеоперационным шоком. вещество обладало успокоительным, противосудорожным и противорвотным действием. Чтобы отразить широту действия препарата, его выпустили на рынок в 1952 году под торговой маркой Ларгактил (от англ. large — широкий).

Первые тесты, которые сделал психиатр Френк Аид дали блестящий результат: после трёхнедельного курса препарата 24-х летний «буйнопомешанный» с диагнозом «шизофрения», до этого лечимый опиодами, барбитуратами и электрошоком, вернулся к нормальной жизни, и был выписан домой. Аид сумел добиться разрешения от FDA на применение препарата для лечения шизофрении. Уже через несколько лет препарат получил самое широкое распространение и даже поступил в свободную продажу.

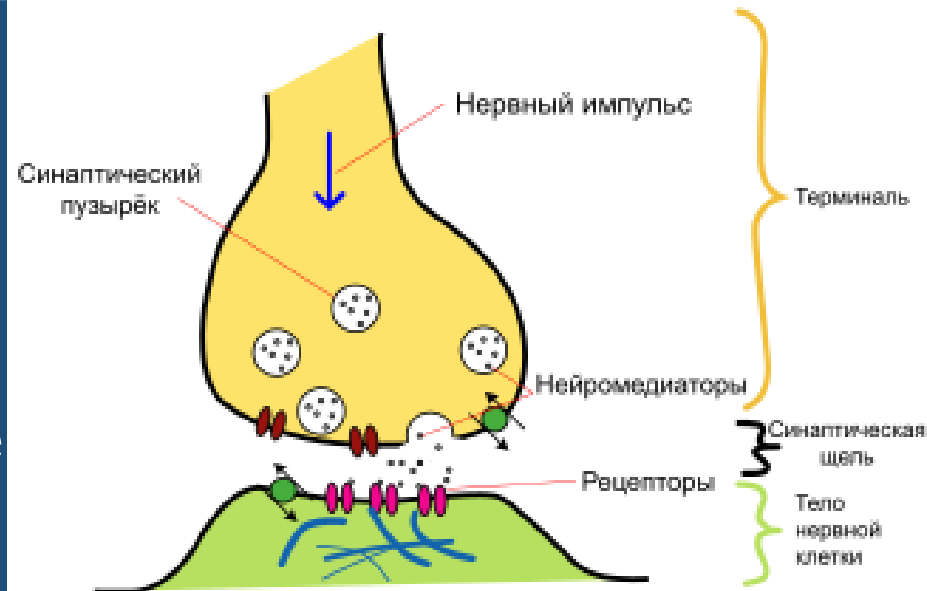
Только за 1955 год американская фирма SKF продала хлорпромазина (под торговой маркой «торазин» — именно под таким названием) на 75 миллионов долларов. К 1964 году 50 миллионов людей по всему миру принимали этот «психиатрический аспирин». Хлорпромазин стал родоначальников целого семейства антипсихотических препаратов, названных нейролептиками.

Антипсихотические средства

Классификация

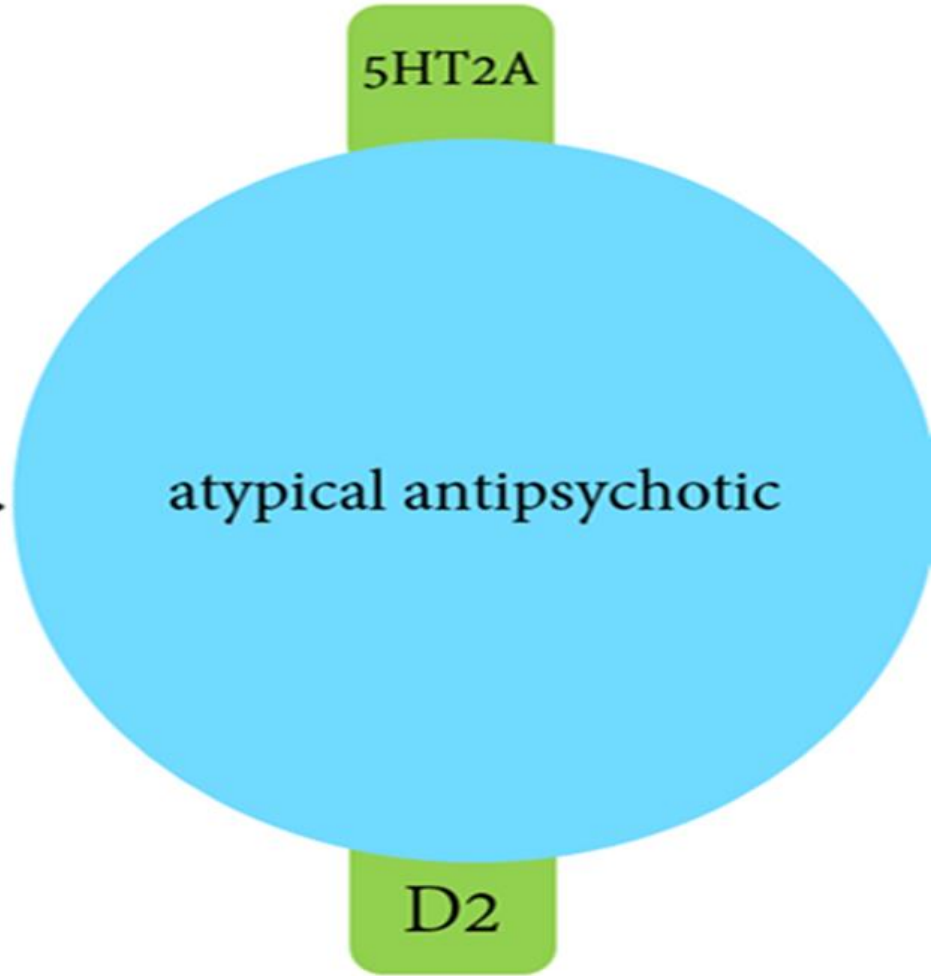
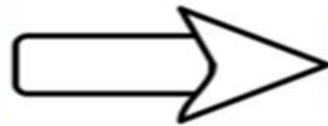
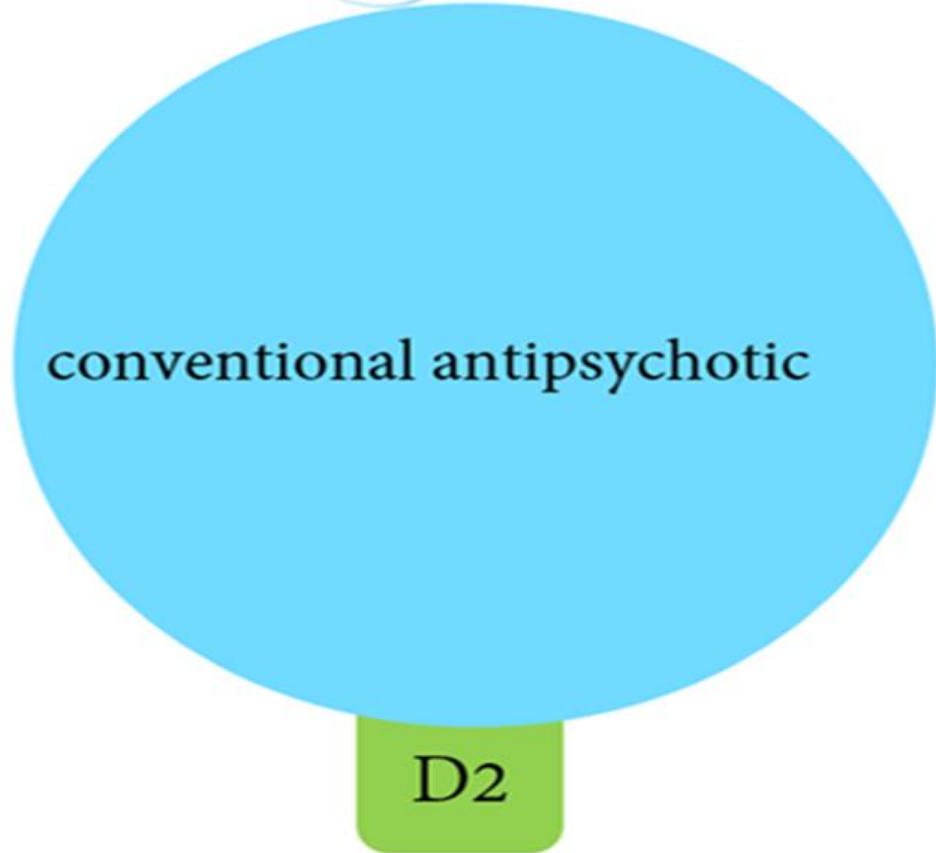
Типичные

- Действие постсинаптическое
- Д2↓ > 5HT↓
- ЭПР
- гиперпролактинемия



Атипичные

- Действие пресинаптическое
- 5HT↓ > Д2↓
- ЭПР
- гипергликемия



Антипсихотические средства

Типичные:

1. Производные фенотиазина:

а. Алифатического ряда: Хлорпромазин, промазин, ацепромазин, тизерцин (левомепромазин)

б. Пиперазинового ряда: Флуфеназин, перфеназин, прохлорперазин, трифлорперазин, Мажептил, **Метофенасат (френолон)**

с. Пиперидинового ряда: тиоридазин, пипотиазин, неулептил

2. Производные тиоксантена: Хлорпротиксен, флупентиксол, зуклопентиксол

3. Производное бутирофенона: Галоперидол

4. Производные дифенилбутирилпиперидина: пимозид

5. Препарат раувольфии: Резерпин

Антипсихотические средства

Атипичные

Бензамиды: сульприд тиаприд сультоприд

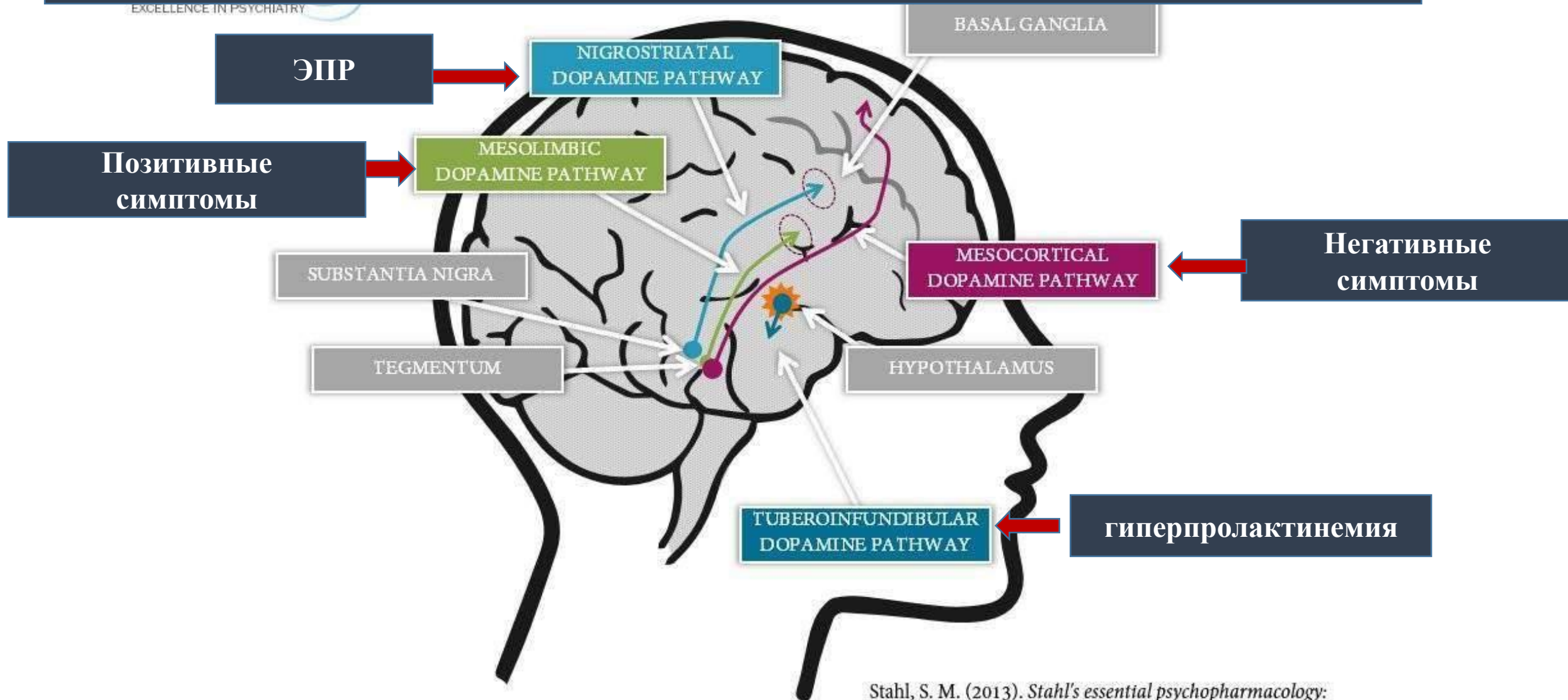
**Производные дибензодиазепина: Клозапин оланзепин
куетиапин**

Производные бензизоксазола: рисполепт

Производные индола и карболина: Карбидин

Дофаминергические пути, связанные с эффективностью и побочными эффектами антипсихотиков

EXCELLENCE IN PSYCHIATRY



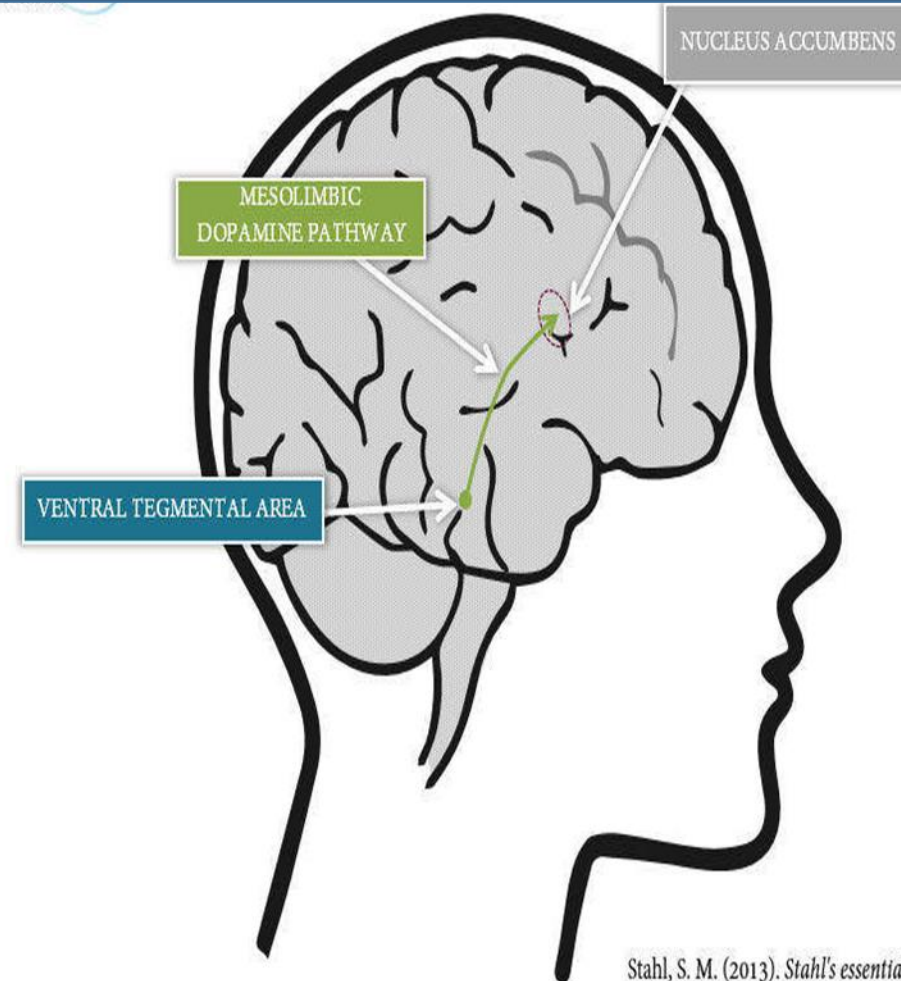
Stahl, S. M. (2013). *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge university press.

Мезолимбический путь

Анатомия Простирается от вентральной тегментальной области до ядра аккумбенса

Физиология: Мотивация, вознаграждение, позитивные симптомы шизофрении

Антагонисты D2 уменьшают позитивные симптомы шизофрении



Stahl, S. M. (2013). *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge University Press.

Анатомия: Вентральная тегментальная область до коры головного мозга

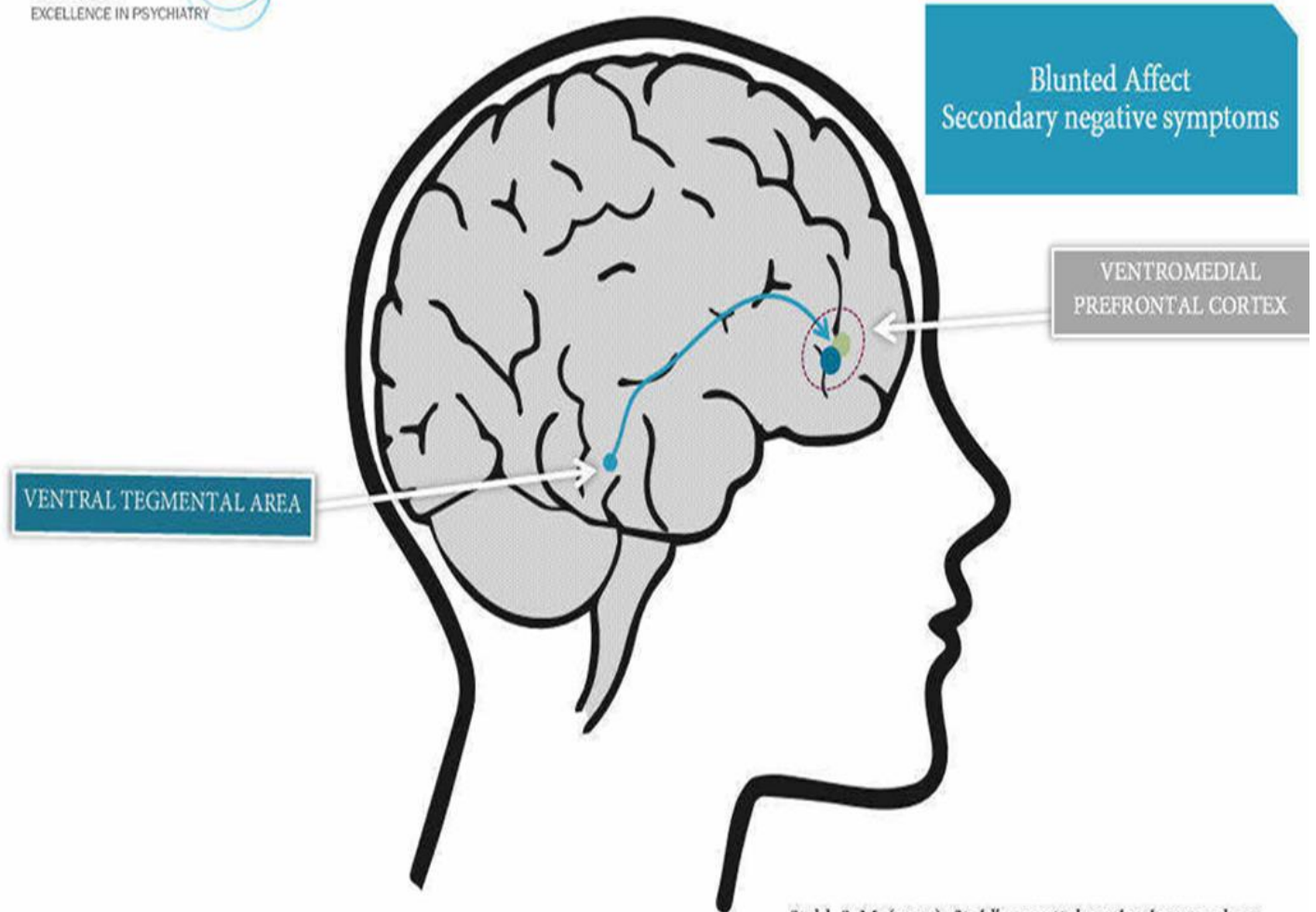
Физиология: Когнитивные функции Принятие решений, ЭМОЦИИ

Исследования патофизиологии шизофрении показывают, что дисфункция этого пути связана с когнитивными нарушениями и нарушениями эмоций и аффекта (негативные симптомы).

Блокада мезокортикального пути высокими дозами антипсихотиков первого поколения может вызывать вторичные негативные симптомы и когнитивные эффекты.

Мезокортекальный путь

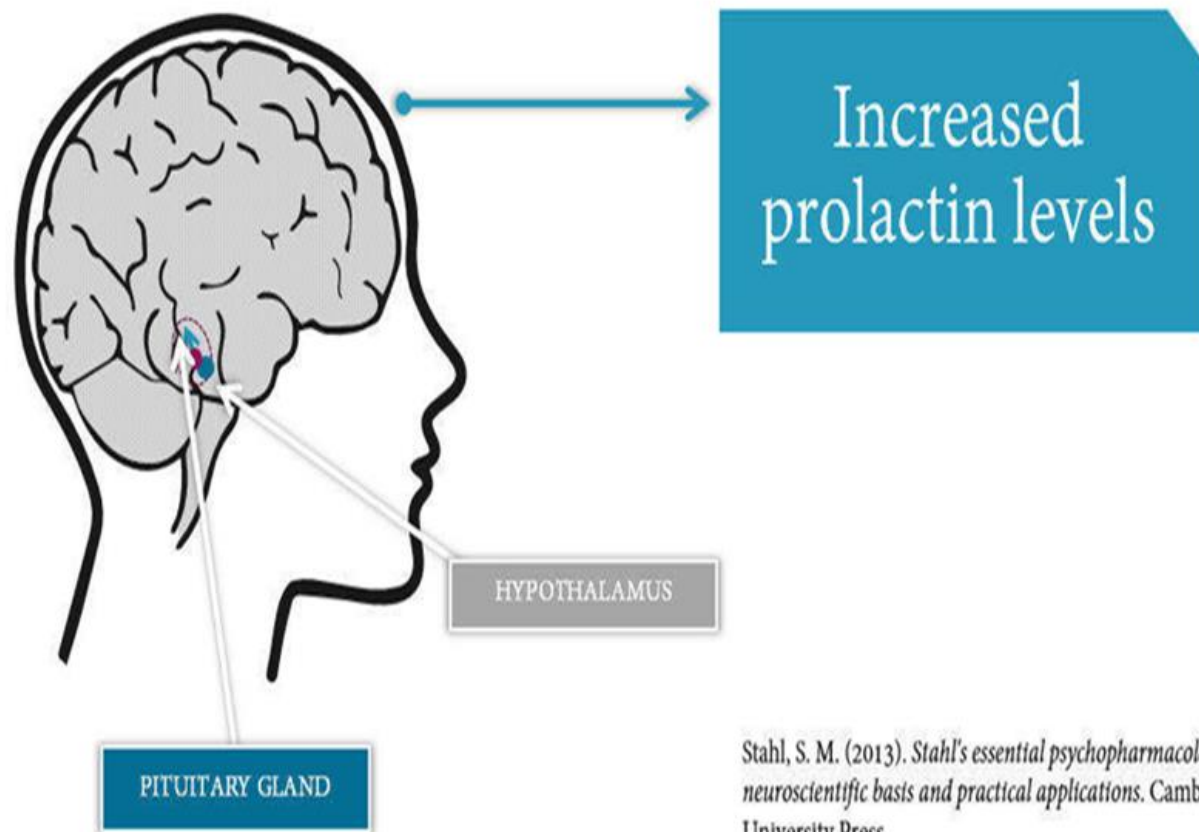
scene
EXCELLENCE IN PSYCHIATRY



Stahl, S. M. (2013). *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge University Press.

Тубероинфундибулярный путь

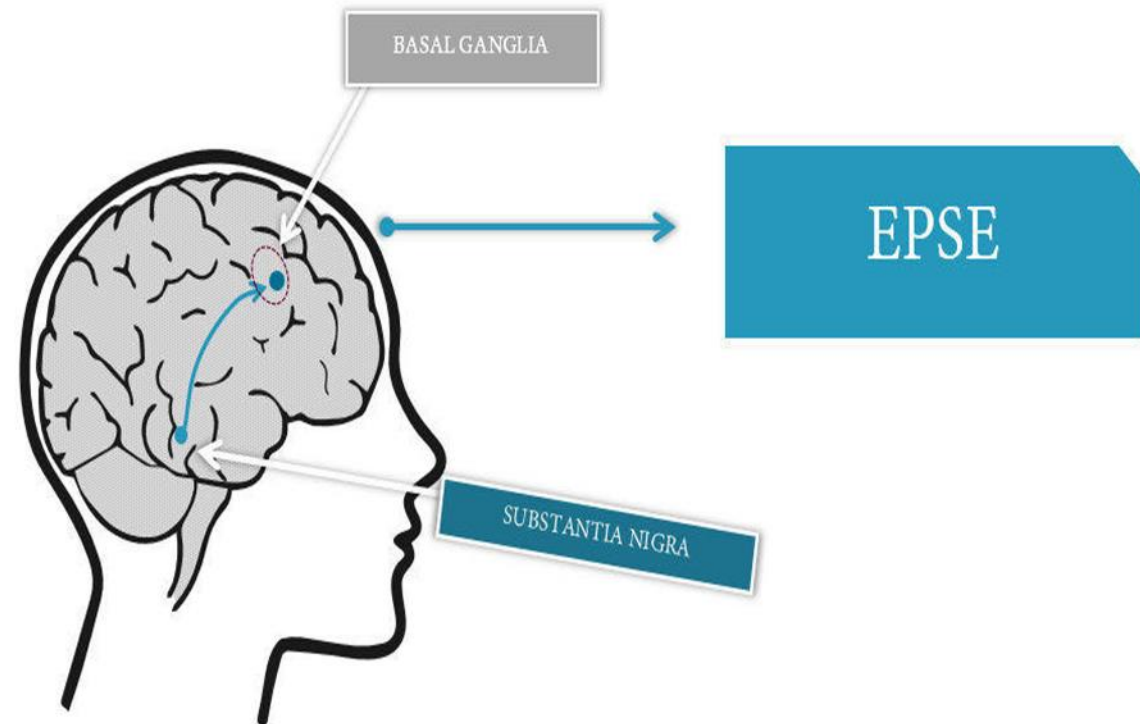
Тубероинфундибулярный путь: гиперпролактинемия
Дофамин действует как фактор, ингибирующий пролактин, блокада D2 повышает уровень пролактина, способствуя его высвобождению в гипофизе.



Stahl, S. M. (2013). *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge University Press.

Нигростриатальный путь

Антагонизм D2-рецепторов в нигростриатальном пути связан с повышенным риском развития экстрапирамидных симптомов.



Stahl, S. M. (2013). *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge University Press.

Фармакологические эффекты нейролептиков

- Антипсихотическое
- Транквилизирующее
- Седативное
- Противорвотное
- Гипотермическое
- Гипотензивное
- Потенцируют действие снотворных, анальгетиков и других ЛП, угнетающих ЦНС.



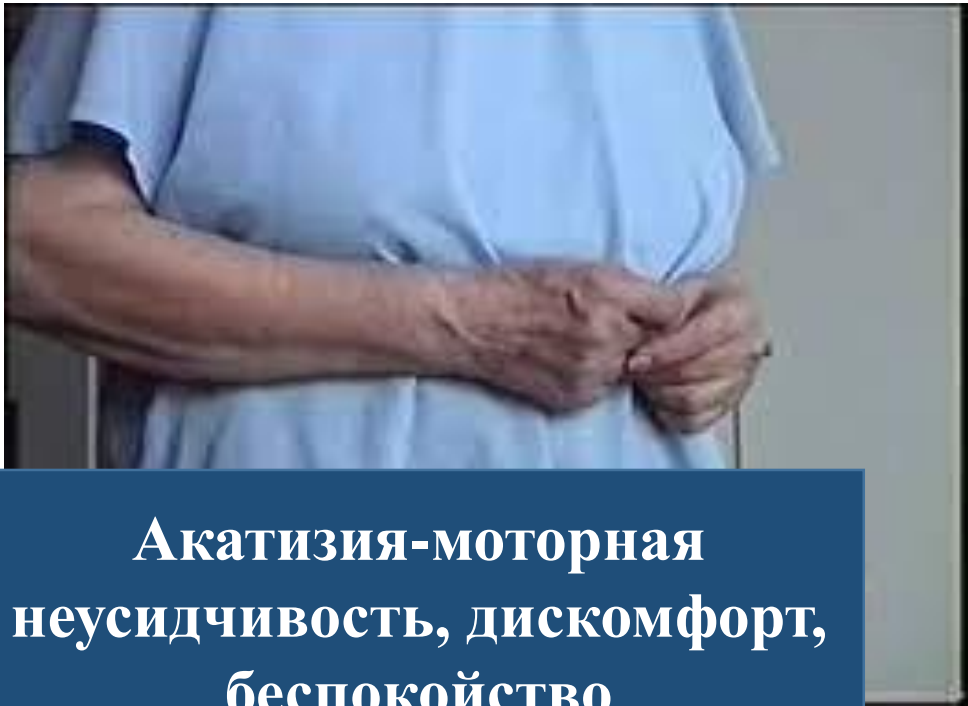
Экстрапирамидные расстройства на фоне типичных нейролептиков

- **Острые дистонические реакции**
- **Акатизия**
- **Лекарственный паркинсонизм**
- **Тардивная (поздняя) дискинезия**

Note!!!! ЭПР связаны с блокадой D2 рецепторов в нигростриатуме

Острая дистония (ранняя дискинезия) — раннее экстрапирамидное осложнение терапии антипсихотиками (нейролептиками), проявляющееся непроизвольными движениями в виде спастических сокращений отдельных групп мышц по всему телу.





**Акатизия-моторная
неусидчивость, дискомфорт,
беспокойство**

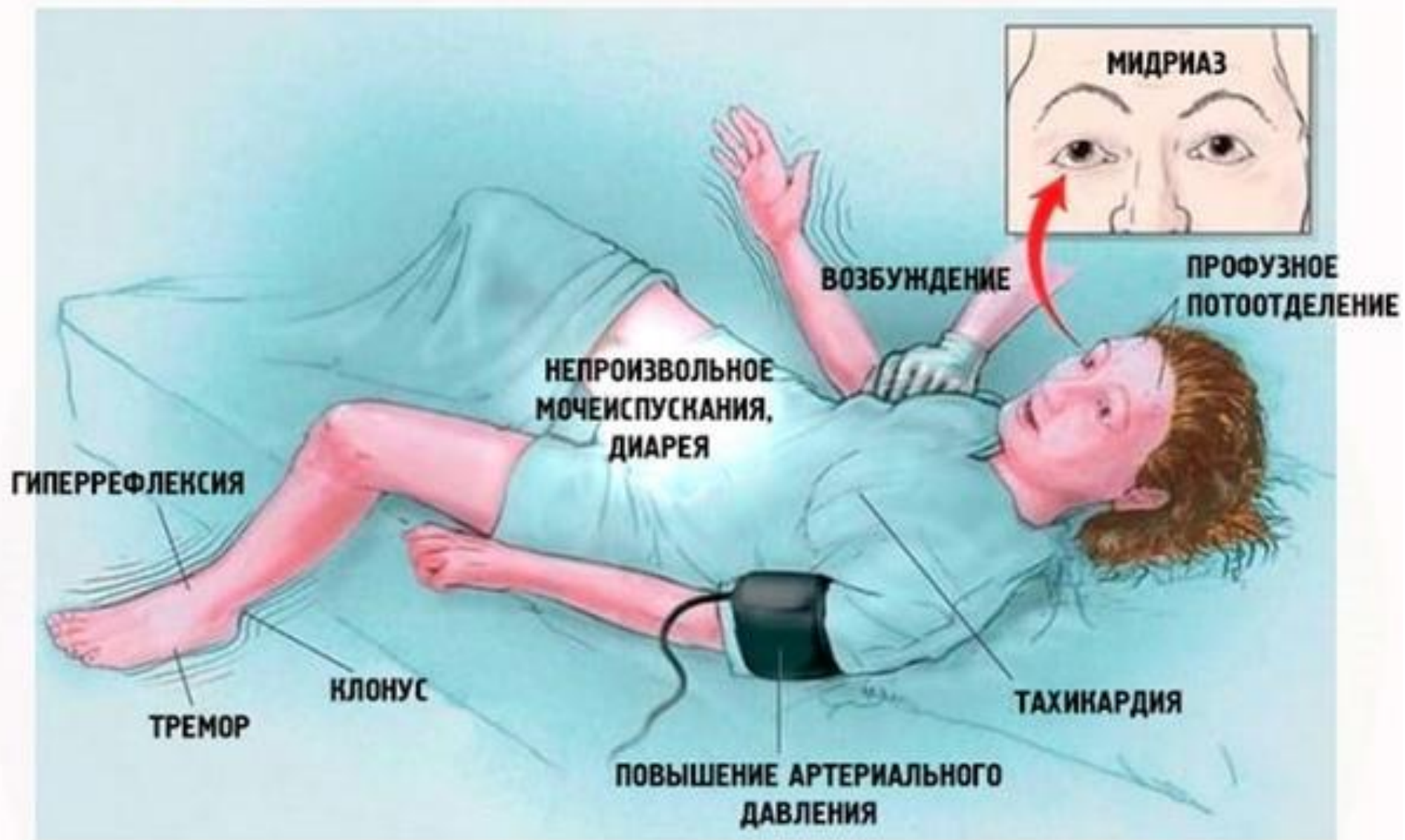


**Лекарственный
паркинсонизм**

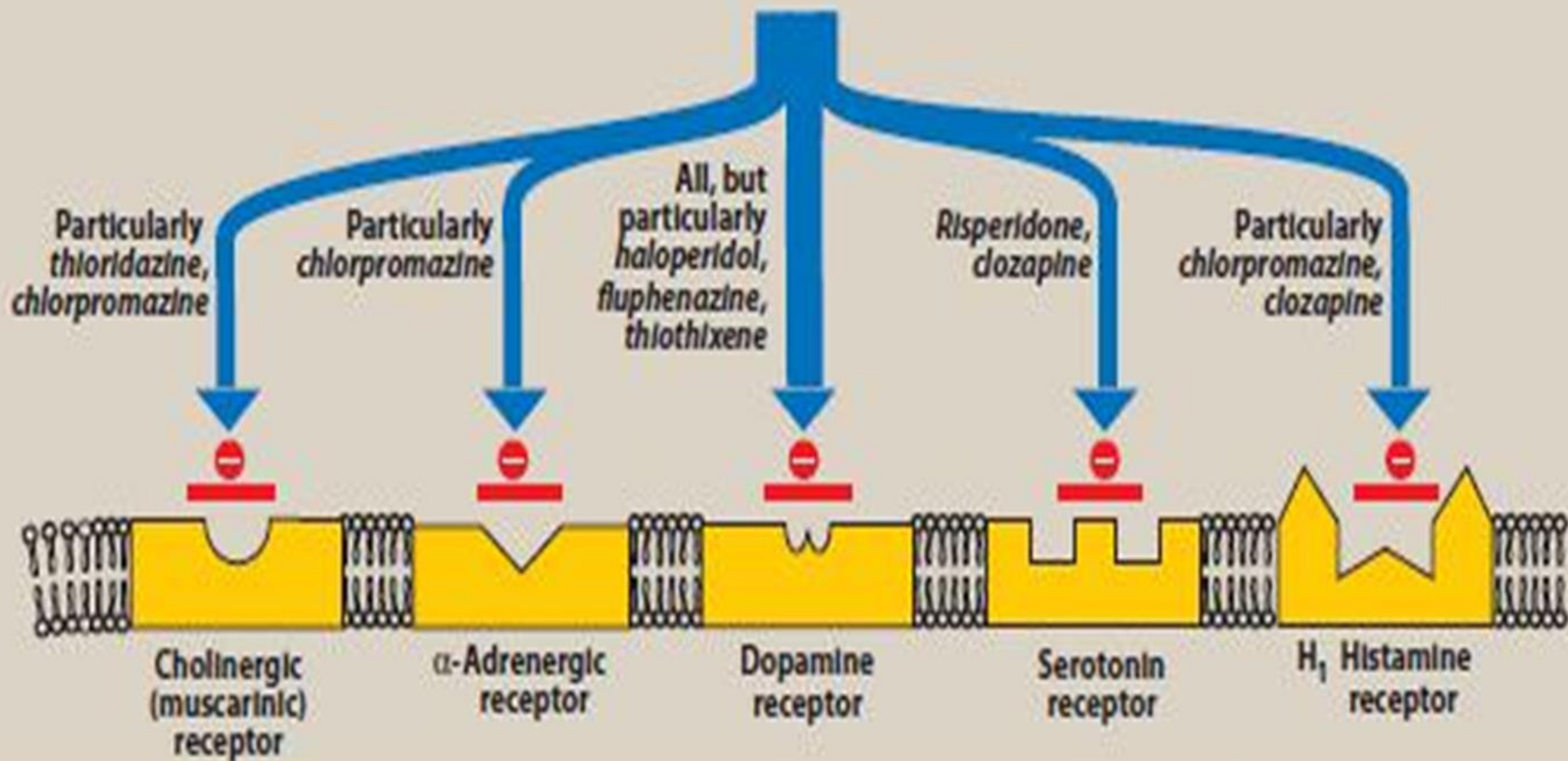


Букколингвوماстикулярный синдром

СИМПТОМЫ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОГО СИНДРОМА



ANTIPSYCHOTIC DRUGS



Показания к применению антипсихотических препаратов:

- Шизофрения и шизоаффективные расстройства
- Острая мания
- Большое депрессивное расстройство с психотическими чертами
- Бредовые расстройства
- Тяжелое возбуждение
- Болезнь Туретта
- Пограничное расстройство личности
- Деменция и делирий
- Психотическое расстройство, вызванное психоактивными веществами
- Болезнь Хантингтона
- Болезнь Паркинсона
- Синдром Леша-Нихана

Другие области применения

- Улучшение настроения
- Снижение тревожности
- Коррекция нарушений сна Противорвотное
- Противозудное
- Предоперационная седация (прометазин)
- Нейролептанестезия
(дроперидол+фентанил)

Резерпин

Хлорпромазин

Хлорпротиксен

Фторфеназин

**Галоперидол
Дроперидол**

Фармакологические эффекты «классических» нейролептиков на примере хлорпромазина

Фармакологический эффект	Клиническое проявление	Механизм развития эффекта
Анти-психотическое действие	купирование психопродуктивной симптоматики	блокада D ₂ -рецепторов nigростриарной, мезолимбической и мезокортикальной систем
Психоседативное действие (нейролептический синдром)	эмоциональное безразличие, апатия, сонливость, ослабление личностной инициативы, паралич воли, заторможенность мышления без утраты сознания	блокада α -АР и Н ₁ -рецепторов ретикулярной формации

продолжение

<p>Гипотермическое действие</p>	<p>снижение температуры тела при лихорадке, гипотермия при ее отсутствии</p>	<p>- угнетение центра терморегуляции (блокада α-АР и рецепторов серотонина); - блокада периферических α-АР → расширение сосудов → увеличение теплоотдачи</p>
<p>Противорвотное действие</p>	<p>устранение рвоты при отравлениях, лучевой болезни, химиотерапии</p>	<p>блокада D₂-рецепторов дофамина в ТЗ рвотного центра</p>

продолжение

<p>Влияние на эндокринную систему</p>	<p>Гиперпролактинемия (галакторея, гинекомастия) → ↓ секреции гонадотропных гормонов → аменорея, эректильная дисфункция → бесплодие</p>	<p>блокада D₂- рецепторов передней доли гипофиза</p>
<p>Действие на сердечно- сосудистую систему</p>	<p>Ортостатическая гипотензия, рефлекторная тахикардия. В больших дозах угнетение СДЦ</p>	<p>блокада α-АР сосудов</p>

продолжение

<p>М-холиноблокирующее действие</p>	<ul style="list-style-type: none">• ↓ экстрапирамидных расстройств;• ухудшение когнитивных функций;• мидриаз, ↑ ВГД, угнетение экскреторных желез, снижение тонуса гладких внутренних органов	<p>блокада центральных и периферических М-ХР</p>
<p>Нейромышечное действие</p>	<p>снижение тонуса скелетной мускулатуры</p>	<p>угнетение супраспинальной регуляции мышечного тонуса</p>

продолжение

Местноанестезирующее действие	раздражающее действие →местноанестезирующее; <u>не используется</u> как местный анестетик
Потенцирование действия	потенцирует действие транквилизаторов, снотворных, наркотических анальгетиков, средств для наркоза, этилового алкоголя, N1-блокаторов

Сульпирид
Тиаприд

Оланзепин
Куитиапин

Клозапин

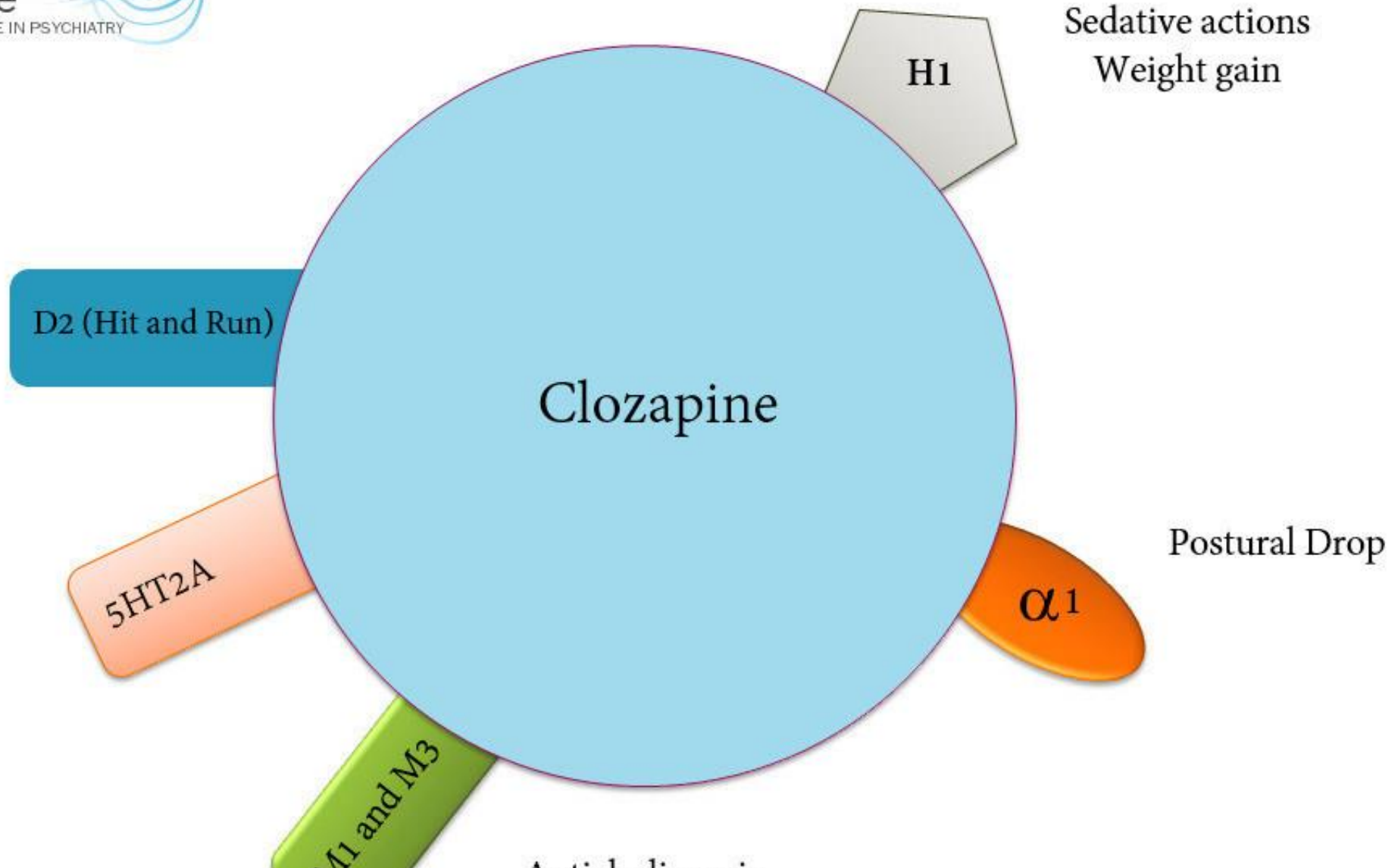
Рисперидон

Карбидин

The 5HT_{2A}/D₂ Theory



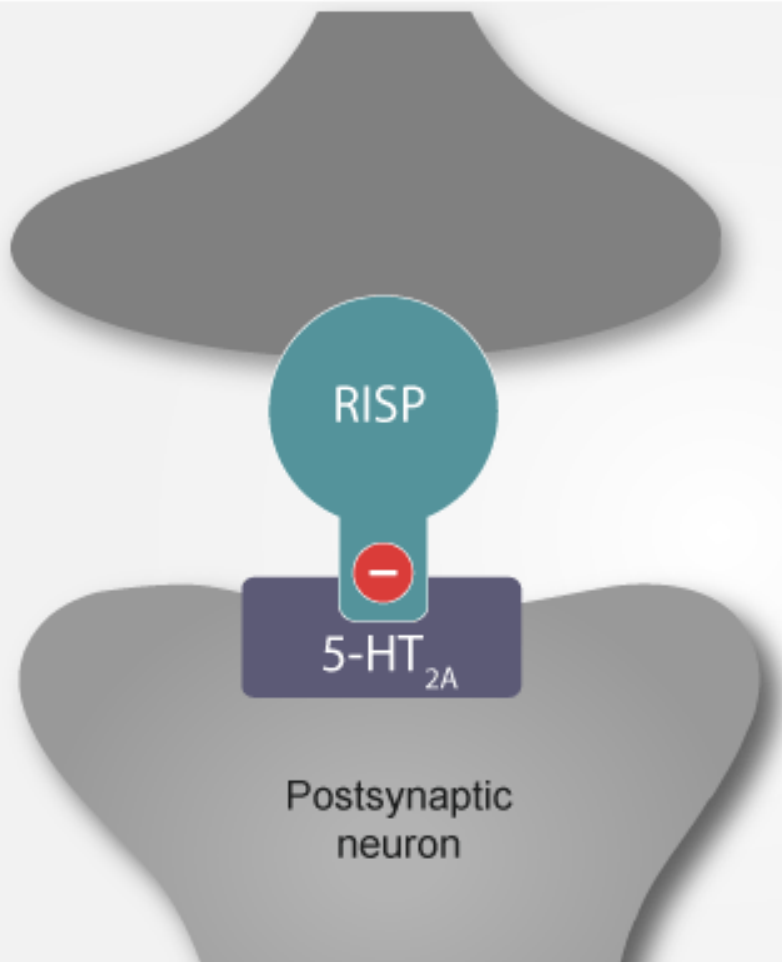
Антагонизм 5HT_{2A} может увеличить дофаминергическую нейротрансмиссию в нигростриатальном пути, снижая риск развития экстрапирамидных симптомов. Теоретически он также может улучшить негативные и когнитивные симптомы при шизофрении за счет увеличения высвобождения дофамина в префронтальной коре.



Рисперидон

5-HT_{2A} antagonism

The affinity of risperidone for 5-HT_{2A} receptors is 10- to 20- fold greater than for D₂ receptors.



Risperidone

CYP2D6

9-hydroxyrisperidone

Similar pharmacological activity



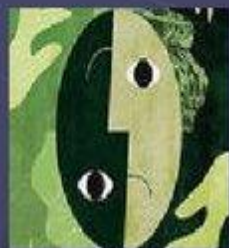
Соли лития

Основной фармакологический эффект – нормотимический – стабилизация патологически измененного настроения при психических заболеваниях

Маниакально-депрессивный психоз (МДП) – биполярный психоз, протекающий циклично со сменой двух крайне противоположных состояний: маниакальной и депрессивной

Маниакальная фаза:

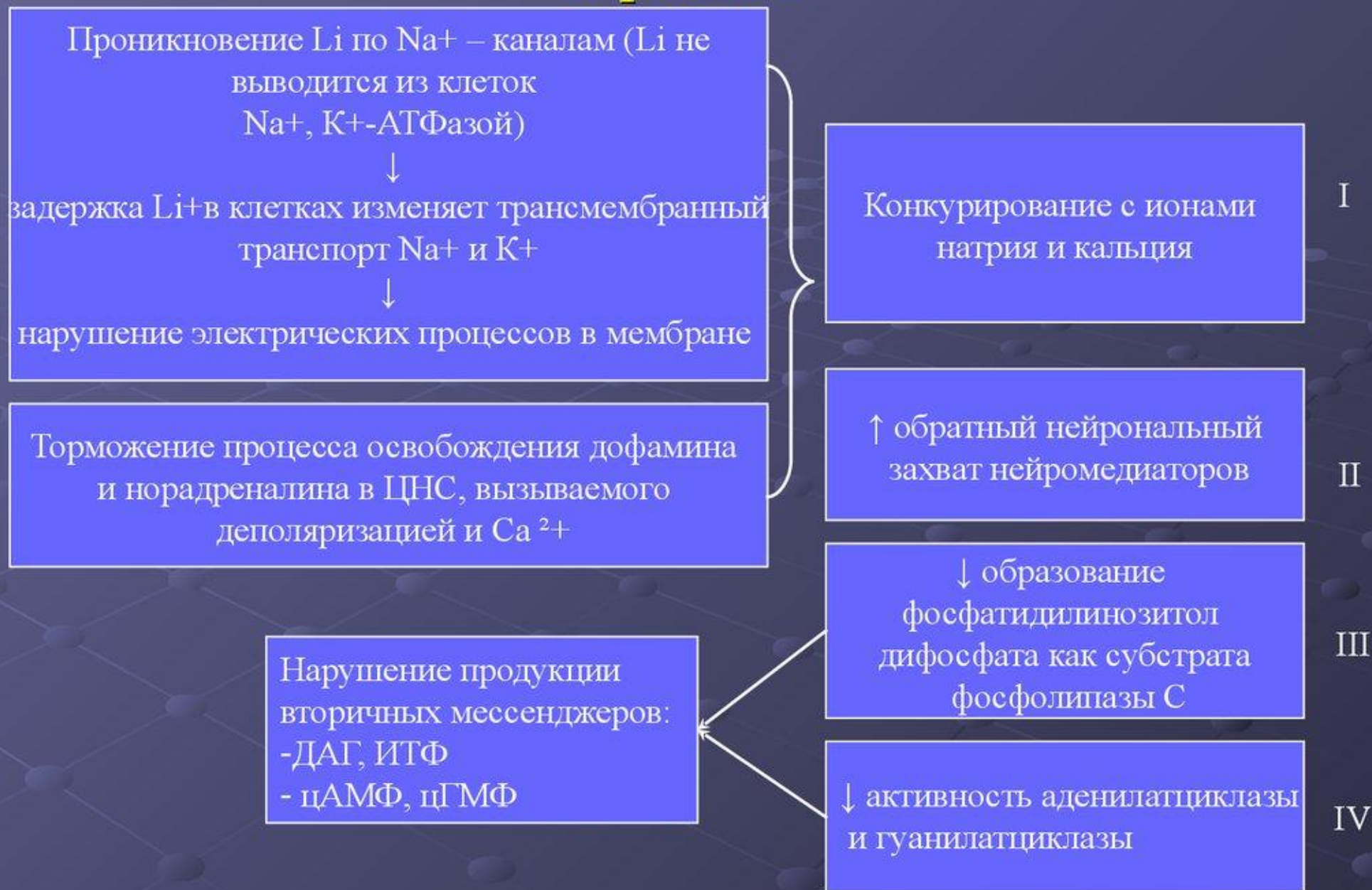
- психическое возбуждение
- повышенное настроение
- скачка мыслей
- генерализация идей
- бред
- галлюцинации



Депрессивная фаза:

- крайне подавленное состояние
- невыносимая тоска
- осознание полной никчемности
- суицидальные намерения

Механизм развития нормотимического эффекта лития карбоната



Побочные эффекты солей лития

- диспепсия (тошнота, рвота, диарея)
- угреподобная сыпь
- аллергические реакции
- диффузная гиперплазия щитовидной железы (предполагают, что литий нарушает йодирование тирозина)
- нарушение функции паращитовидных желез (гиперфункция)
- нефрогенный несахарный диабет (снижается чувствительность аденилатциклазы почек к вазопрессину): жажда и полиурия
- при длительной терапии развиваются хронический интерстициальный нефрит, лейкоцитоз, половая дисфункция.



Литий имеет **малую широту терапевтического действия**, что может привести к развитию **литиевой интоксикации**

- **легкая степень** интоксикации проявляется тошнотой, рвотой, диареей, болью в животе;
- **при тяжелом отравлении** – спутанность сознания, тремор, дизартрия, судороги, аритмия, гипотензия, неукротимые рвота и диарея. Развивается кома с летальным исходом.

Во избежание развития литиевой интоксикации необходим **мониторинг** его концентрации в плазме, который проводится каждые 5 дней (0,9-1,1 мэкв/л, интоксикация развивается при превышении в 2-3 раза)

Транквилизаторы (анксиолитики, психоседативные средства, атарактики)

- **Главный эффект** — устранение страха, психической напряженности, невротических расстройств. Применяются при язвенной болезни, гипертонии, бронхиальной астме (психосоматического характера).
- Транквилизаторы изменяют активность **нейронов лимбической системы, ретикулярной формации, коры головного мозга, мозжечка спинной мозг.**

АНКСИОЛИТИКИ



```
graph TD; A[АНКСИОЛИТИКИ] --> B[Агонисты бензодиазепиновых рецепторов]; A --> C[Агонисты серотониновых рецепторов]; A --> D[Антагонисты H1-гистаминовых рецепторов]; A --> E[Антагонисты M-холинорецепторов];
```

Агонисты
бензодиазепиновых
рецепторов

Агонисты
серотониновых
рецепторов

Антагонисты
H₁-гистаминовых
рецепторов

Антагонисты
M-
холинорецепторов

Средства, применяемые при тревожных расстройствах

Антидепрессанты

Адреноблокаторы

Антиконвульсанты

Снотворные,
седативные

Классификация транквилизаторов:

1. Производные бензодиазепина:

Хлордиазепоксид (хлозепид), Медазепам, Хлоразепат, Диазепам, Феназепам, Паразепам, Галазепам, Оксазепам, Лоразепам, Темазепам, Бромазепам, Алпразолам, Хлобазам, Тофизопам (Грандаксин)

2. Производные пропандиола: Мепротан

3. Производные дифенилметана: Амизил

4. Производные азаспиродекандиона (агонист серотониновых $5HT_{1A}$ рецепторов): Буспирон

5. Различные препараты: Окселидин, Мебикар, Гидроксизин (АТАРАКС)

Анксиолитики по скорости наступления эффекта



**С немедленным
действием**
Бензодиазепины
Гидроксизин



**С накопительным
действием**
Буспирон

Анксиолитики по выраженности седативного эффекта

Дневные:
Тофизопам
Гидазепам
Медазепам

Ночные:
Феназепам
Нитразепам
Флунитразепам
Медазепам

Универсальные:
Алпразолам
Клоназепам
Хлордиазепоксид
Диазепам

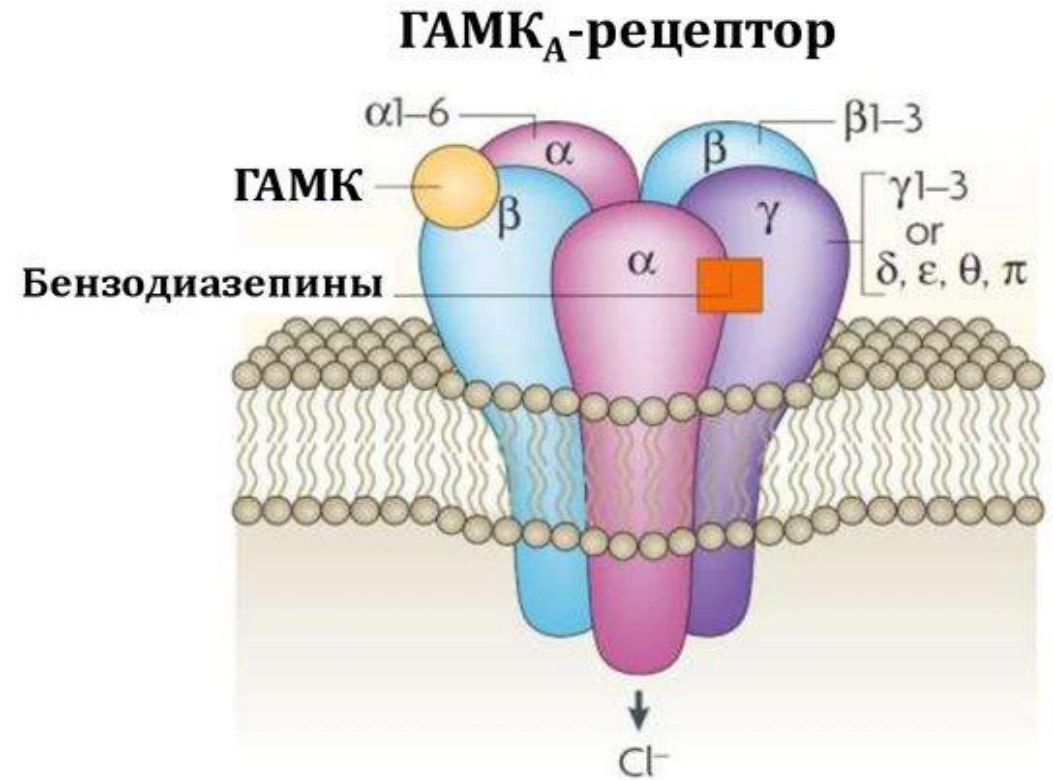
Классифицируют бензодиазепиновые анксиолитики по продолжительности действия.

- 1. Длительного действия ($t_{1/2} = 24-48$ ч)**
 - Феназепам Диазепам (сибазон, седуксен, валиум)**
 - Хлордиазепоксид (хлзепид, элениум)**
 - 2. Средней продолжительности действия ($t_{1/2} = 6-24$ ч)**
 - Нозепам (оксазепам, тазепам)**
 - Лоразепам Альпразолам**
 - 3. Короткого действия ($t_{1/2} < 6$ ч) Мидазолам (дормикум)**
- При этом учитывается общая продолжительность эффекта как основного препарата, так и его активных метаболитов, образующихся в организме

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

Мишень: бензодиазепиновый сайт связывания на ГАМК_A-рецепторе

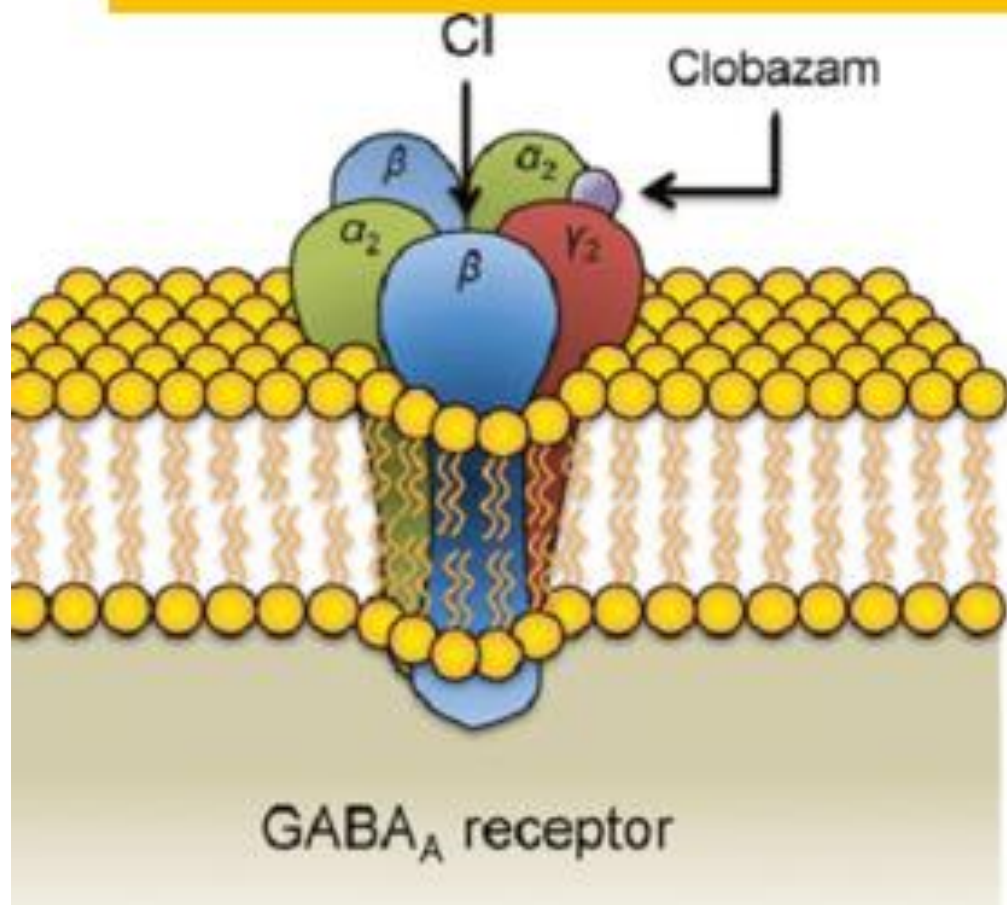
1. Бензодиазепины связываются с бензодиазепиновым сайтом на ГАМК_A-рецепторе
2. Конформация всего ГАМК_A-рецептора
3. Повышается сродство ГАМК_A-рецептора к ГАМК
4. Происходит открытие хлорных каналов, образованных ГАМК_A-рецептором
5. Увеличивается поступления хлора в нейроны ЦНС
6. Развивается процесс гиперполяризации мембран нейронов ЦНС



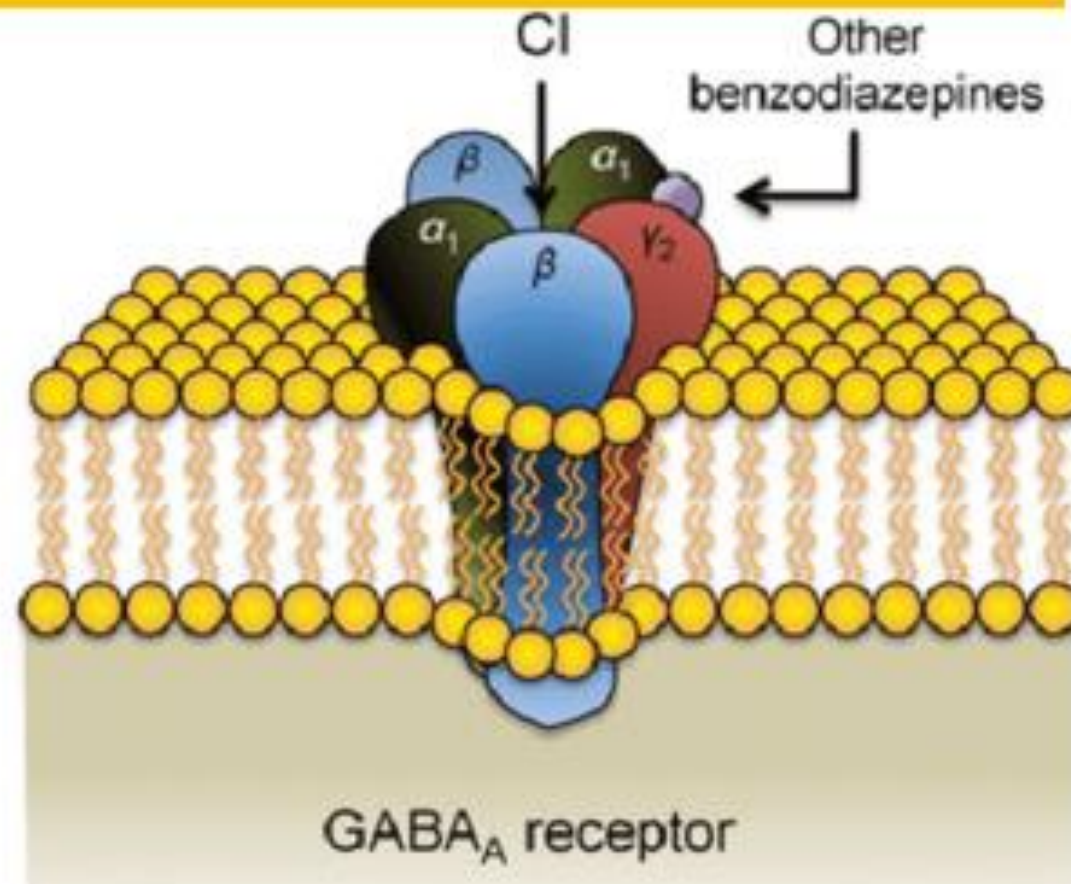
Jacob et al., Nature Reviews Neuroscience, 2008

NB! Механизм действия бензодиазепинов осуществляется по принципу аллостерической регуляции ГАМК_A-рецептора

Механизм действия бензодиазепинов

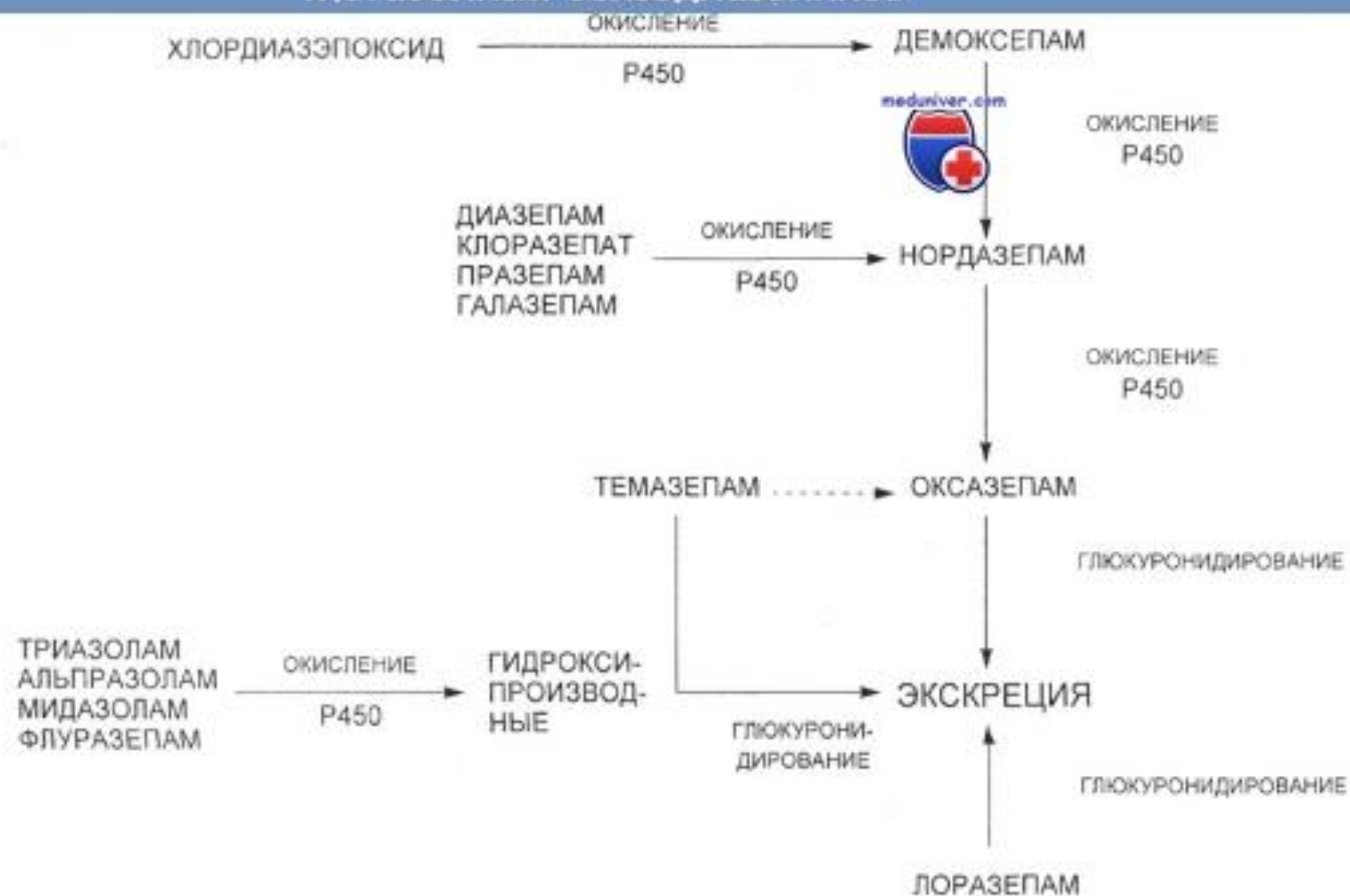


Анксиолитическое
Миорелаксация
Антиконвульсивное



Седация, снотворное действие,
амнезия

Метаболизм бензодиазепинов



Побочные эффекты бензодиазепинов:

- сонливость, замедленные двигательные реакции, нарушение памяти, слабость, диплопия, головная боль, тошнота, нарушение менструального цикла, снижение половой потенции, кожные высыпания.
- При длительном приеме бензодиазепинов (порядка 6 мес) развивается привыкание, возможно возникновение лекарственной зависимости (психической и физической). Синдром отмены протекает менее тягостно, чем в случае развития физической зависимости к барбитуратам.
- Специфическим антагонистом бензодиазепинов является флумазенил. Он блокирует бензодиазепиновые рецепторы и устраняет полностью или уменьшает выраженность большинства центральных эффектов бензодиазепиновых анксиолитиков.

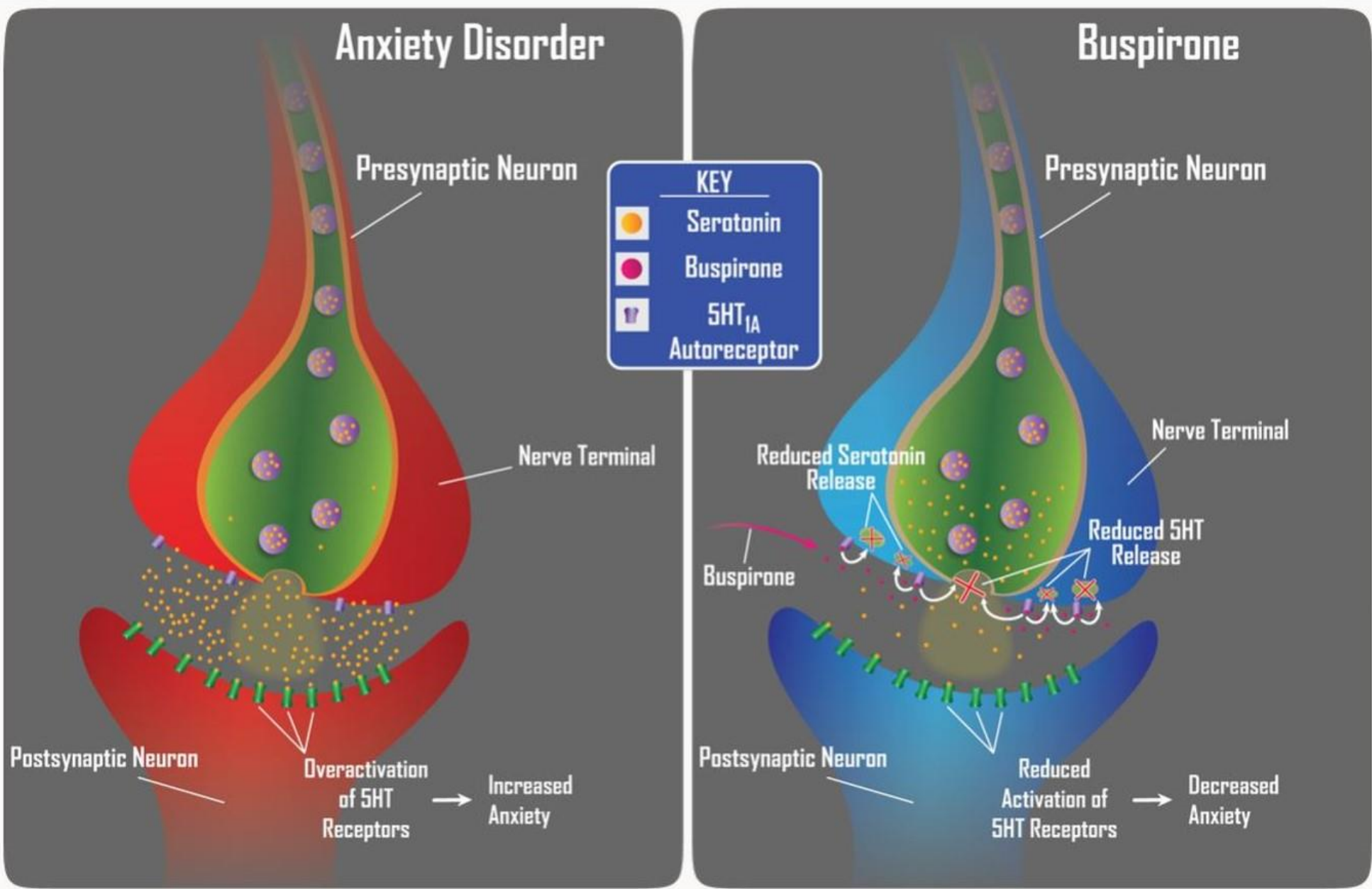


Figure 17.11. Mechanism of Buspirone-Induced Anxiolytic

Буспирон

- Эффект при его применении развивается медленно (в течение 1-2 нед).
- У препарата отсутствует седативное, снотворное, противосудорожное и мышечно-расслабляющее действие.
- мало выражена способность вызывать привыкание и лекарственную зависимость.

Бенактизин (амизил)

- производное дифенилметана
- центральный холиноблокатор.
- Его седативное действие связано с угнетением м-холинорецепторов ретикулярной формации головного мозга.
- Амизил усиливает действие веществ наркотического типа и опиоидных анальгетиков.
- Обладает противосудорожной активностью.
- Подавляет кашлевой рефлекс.
- Для амизила характерно также периферическое м-холиноблокирующее действие. Вследствие этого он уменьшает спазмы гладких мышц, расширяет зрачки, угнетает секрецию желез.
- Кроме того, у амизила имеются анестезирующее и противогистаминное свойства.

СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

К седативным средствам относятся соли брома (бромиды), препараты валерианы, препараты пустырника. Все они обладают умеренным успокаивающим эффектом



Основное их действие связывают с усилением процессов торможения в коре головного мозга. Эффект бромидов зависит от типа нервной системы и ее функционального состояния

Бромиды

- Натрия бромид
- Калия бромид.
- Восстанавливают равновесие между процессами торможения и возбуждения, особенно при повышенной возбудимости ЦНС.
- Комбинированные препараты, содержащие бром: «Бромкамфора», «Адонис бром», Микстура Павлова



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

