

**Лекция 6: Лекарственные средства, влияющие на психическую сферу, процессы мышления и познания (психотропные средства). Получение психотропных средств и их применение на практике. Фармакология психолептиков (нейролептики, транквилизаторы, седативные средства и соли лития).**

**Доцент кафедры фармакологии Бабаева Светлана**  
[Svetlana.babayeva@amu.edu.az](mailto:Svetlana.babayeva@amu.edu.az)

Применение различных психотропных веществ.

	Психозы	Неврозы
Вещества с психоседативным действием – психолептики	<input type="checkbox"/> Антипсихотические средства <input type="checkbox"/> Антидепрессанты	<input type="checkbox"/> Анксиолитики <input type="checkbox"/> Седативные средства
Вещества с психостимулирующим действием – психоаналептики	<input type="checkbox"/> Антидепрессанты	<input type="checkbox"/> Психостимуляторы
Психодислептики-галлюциногены		

**Классификация антипсихотических средств (нейролептиков).**

Типичные антипсихотические средства: - Вызывают экстрапирамидные расстройства - Действуют постсинаптически (D2 блок)			Атипичные антипсихотические средства - не вызывают паркинсонизма - действуют пресинаптически	
Производные фенотиазина	Производные тиоксантена	Производные бутирофенона	1.Бензамиды	2.Производные дибензодиазепина
1.Алифатический ряд: Хлорпромазин, промазин, ацепромазин, тизерцин (левомепромазин) 2. Пиперазиновый ряд: Флуфеназин, перфеназин, прохлорперазин, трифлорперазин, Мажептил, Метофенасат (френолон)	Хлорпротиксен, флупентиксол, зуклопентиксол	Галоперидол Дроперидол Производные дифенилбутирилпиперидина- пимозид Растительный препарат-резерпин	сульпирид тиаприд сультоприд	Клозапин оланзепин кветиапин 3. Пр. Бензизоксазола: рисполепт 4. Пр-е индола и карболина: Карбидин

3. Пиперидиновый  
ряд: тиоридазин,  
пипотиазин,  
неулептил

**Механизм действия:**

Большинство являются конкурентными антагонистами дофамина в ЦНС, а также серотонина, ацетилхолина, гистамина, норэпинефрина

Психоз – болезненное расстройство психики, проявляющееся неадекватностью отражения реального мира с нарушением поведения, изменением психической деятельности, возникновением несвойственных нормальной психике явлений: шизофрении, аффективных нарушений (мании, депрессии), органических психозов

Галлюцинации – расстройства восприятия в виде ощущений или образов, возникающих без реального раздражителя

Бред – совокупность идей, суждений, не соответствующих действительности, полностью овладевающих сознанием больного и не корректирующиеся при убеждении и разъяснении.

Проявления антагонизма антипсихотических веществ в отношении D<sub>2</sub>-рецепторов.

- антипсихотический эффект (в мезолимбическом и мезокортикальных путях, участвуют в регуляции афферентации поведения и сенсорной интеграции)
- нарушения регуляции двигательной активности (действие в нигростриатных путях вызывает паркинсонизм и другие экстрапирамидные нарушения)
- нарушения некоторых функций в гипоталамо-гипофизарной системе (в тубероинфундибулярных путях устраняет тормозное влияние дофамина на секрецию пролактина, развивается гиперпролактинемия, гипотермия)
- противорвотный эффект (в пусковой хеморецепторной зоны рвотного центра в продолговатом мозге)
  - гипотермия (блокада центра терморегуляции),
  - вторичная седация !!!!

**Психотропное действие:**

- эмоциональное успокоение (снижение тревоги, беспокойства) -психомоторная заторможенность (снижение инициативы, двигательной активности) -аффективная индифферентность (снижение реакции на внешние раздражители)

Хлорпромазин

антипсихотическое действие D <sub>2</sub> блок
нарушение функции экстрапирамидной системы (паркинсонизм, поздняя дискинезия)
психоседативное действие H <sub>1</sub> блок снотворное действие, вторичная седация D <sub>2</sub> блок
торможение центра терморегуляции-используется в составе литических коктейлей(хлорпромазин, димедрол, прокаин) (вызывает снижение температуры тела при его наружном охлаждении-гибернация- диапауза-спячка- трансплантологии
Противорвотное действие D <sub>2</sub> блок
блок H <sub>1</sub> -R- Антигистаминное действие: психоседация, повышение аппетита -орексигенное

действие, противоаллергическое д-е
$\alpha$ -АБ, угнетение центра терморегуляции – гипотензия
Миорелаксация
М-ХБ (миотропное спазмолитическое действие) (сухость слизистой, мидриаз и др. эффекты)
раздражающее действие, анестезирующее
потенцирование действия средств для наркоза, снотворные наркотического типа и опиоидные анальгетики
фотосенсибилизация кожи, гинекомастия, импотенция, гиперпролактинемия

### Атипичные нейролептики:

Клозапин - Трициклический нейролептик,

- производное дибензодиазепина
- «атипичное» антипсихотическое средство с высокой активностью
- блокатор  $D_4$ , менее  $D_2$ -R, серотониновых  $5\text{-HT}_{2A}$ - $5\text{-HT}_{2C}$   $5\text{-HT}_6$   $5\text{-HT}_7$ R
- $\alpha_1$ -АБ, М-ХБ

-редко вызывает экстрапирамидные нарушения

Отрицательные черты: - может вызывать *агранулоцитоз* необходим контроль состава крови

- ортостатическая гипотензия-головокружение

- единственный не вызывает пролактинемиию

Оланзепин- самый длительный атипичный АП (30 часов)

- обладает слабым антидепрессивным действием

- гипергликемия

Сульпирид- атипичное антипсихотическое средство

- избирательный блок пресинаптических  $D_2$ -R

- противорвотное действие

- цитопротекторное (при язве желудка)

- антидепрессивное и стимулирующее

- редко экстрапирамидные нарушения

- повышение артериального давления (нельзя при феохромоцитоме)

- Рисполепт  $D_2$ ,  $5\text{-HT}_2$ ,  $\alpha_1$ - адреноблокатор,  $H_1$ -гистаминовый блокатор  
выраженное антипсихотическое действие

Карбидин: транс-карбидин( $D_3$ -блок)

- ноотропная активность

Цис-карбидин( $D_2$ ), рацемат-карбидин ( $D_2$  пре-, пост)- анксиолитическая активность

### **Побочные эффекты нейролептиков:**

ЦНС:- блок  $D_2$ -R nigrostriatных путей вызывает паркинсонизм, дистонию, для частичного устранения этих симптомов применяют М,Н-ХБ - поздняя дискинезия вследствие гиперчувствительности D-R

ВНС:- нарушение аккомодации, сухость во рту, затруднения мочеотделения, запоры (т.к. является М-ХБ) , холестаза, ортостатическая гипотензия (является  $\alpha$ -АБ)

эндокринная система: - вызывает гиперпролактинемию, галакторею (блок  $D_2$ -R)

### **Экстрапирамидные нарушения:**

1.Острые дистонические реакции (блокада 75% дофаминовых рецепторов)- назначают центральные противоаркинсонические холиноблокаторы

2.Акатизия- немотивированные движения (блокада в базальных ганглиях дофаминовых рецепторов ) – назначают диазепам, пропранолол

Акатизию необходимо дифференцировать с психотическим ажитацией (психоз).

3. Лекарственный паркинсонизм – тремор, ригидность, брадикинезия, маскообразное лицо. Назначают противопаркинсонические средства (амантадин)

4.Тардивная (поздняя) дискинезия- активация дофаминергической системы.

Угнетение холинергической и ГАМК-ергической. Замена нейролептика – назначить клозапин. Для коррекция используют: блокаторы кальциевых каналов- верапамил, дилтиазем, стимуляторы холинергической системы- холин, лецитин, физостигмин, ГАМК-миметики- бензодиазепины, вальпроевая кислота, баклофен, витамин Е.

Буколингвомастимулярный и синдром- тики на лице, язык наружу...) Синдром кролика

5. Злокачественный нейролептический синдром: кататония, ступор, гипертермия, нестабильное АД, тахикардия, рабдомиолиз, ацидоз, лейкоцитоз.

Прекращение терапии, дантролен- блокатор рианодинных рецепторов кальциевых каналов саркоплазматического ретикулума

## **Транквилизаторы - анксиолитики, атарактики, психоседативные средства.**

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.

Функции лимбической системы:

- интеграция сигналов с интеро- и экстерорецепторов; подсознательная оценка этих сигналов.

Классификация: 1. Производные бензодиазепина: Хлордиазепоксид (хлорзепид), 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 <sub>1A</sub> рецепторов): Буспирон 5. Различные препараты: Оксидин, Мебикар, Гидроксизин (АТАРАКС)
---	--

Для классических транквилизаторов (бензодиазепины) характерны три эффекта:

Анксиолитический (противотревожный) — на уровне лимбической системы.

Седативный или гипноседативный — на уровне рострального отдела ретикулярной формации.

Снижение мышечного тонуса-миорелаксация— угнетение полисинаптических рефлексов парасимпатической системы (нарушение проведения в спинном мозге).

Психическая зависимость (физическая — незначительна). Пациенты склонны злоупотреблять транквилизаторами.

Бензодиазепиновый ряд:

- 1. Препараты длительного действия (до 3-х суток): Хлордиазепоксид, Диазепам, Феназепам, Медазепам, Хлоразепат, Паразепам, Флюразепам,

Все перечисленные препараты образуют активный метаболит в организме — нордазепам, который долго выводится из организма, вследствие чего не характерен синдром отмены.

- 2. Препараты средней длительности действия (10 – 20 часов): Оксазепам, Альпразолам, Лоразепам, Нитразепам, Флунитразепам

Препараты являются анксиолитиками и снотворными, инактивируются в печени в реакции с глюкуроновой кислотой, чаще вызывают синдром отмены.

- 3. Препараты короткого действия (3 – 8 часов): Триазолам, Мидазолам.

Чаще применяются в анестезиологии для потенцирования действия общих анестетиков. Применяются как снотворное, очень характерен синдром отмены.

**Бензодиазепиновые** транквилизаторы влияют на специальные бензодиазепиновые рецепторы, которые сконцентрированы в коре и в лимбической системе, их там в 5 раз больше (по плотности), чем в стволовых структурах.

После активации бензодиазепинового рецептора происходит увеличение связывания гаммааминомасляной кислоты, вследствие этого чаще открывается хлоридный канал, хлор входит в клетку, что приводит к гиперполяризации.

**Амизил** - блокирует центральные М - холинорецепторы

- Слабое спазмолитическое, антисеротонинергическое, антигистаминовое действие,

противосудрожное, местное обезболивание - Обладает противокашлевым действием.

**Буспирон**- производное азаспирадекандиона:

Механизм действия — активация пресинаптических и постсинаптических 5-HT<sub>1A</sub> серотониновых рецепторов- угнетение серотонинергических влияний.

5HT<sub>1A</sub>-Gi-АЦ-цАМФ-К

-действие развивается спустя 1-3 недели

Метаболит-активен- стимулирует пресинаптические α<sub>2</sub>-адренорецепторы

Не вызывает миорелаксацию. Минимальные седативные свойства. Не потенцирует действие других депрессантов.

## **Препараты лития (антиманические средства)**

Лития карбонат

Микалит – длительнодействующий препарат лития карбоната

Лития оксибутират- также седативное, антигипоксическое, антиаритмическое, стимулирует синтез гранулоцитов (при нейтропении эффективен)

Литонит – лития никотинат

- содержит никотиновую кислоту- улучшает метаболические процессы, гемодинамику

- применяется при алкогольной абстиненции

Лития карбонат (Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)

используется для лечения маний, гипоманий, депрессий

В отличие от нейролептиков эффект развивается медленно, длится долго не вызывают седации

Механизм действия:

- нарушают регенерацию фосфоинозитидина

- Проникая по Na каналам, блокируют K каналы

- понижают активность дофаминергической (норадренергической) системы

- активируют ГАМК- и серотонинергическую системы

Побочное действие:- синдром вялого ребенка, нефротоксичность, зобогенное действие, полиурия (нефрогенный диабет), диарея, атаксия, сонливость, тремор, повышение веса тела, металлический вкус во рту, синдром абстиненции (при резком прекращении- rebound-синдром)

### **Седативные средства**

К седативным средствам относятся:

- соли брома (бромиды): натрия бромид, калия бромид, бромкамфора
- препараты валерианы, препараты пустырника, пассифлоры

Все они обладают умеренным успокаивающим эффектом.

Основное их действие связывают с усилением процессов торможения в коре головного мозга.

Фармакокинетические особенности:

Из пищеварительного тракта соли брома всасываются хорошо. Распределяются в организме экстрацеллюлярно. Выделяются в основном почками, кишечником в течение длительного времени (кумуляируют)

Применяют бромиды при неврозах, повышенной раздражительности, бессоннице.

Бромиды кумулируют—бромизм (заторможенность, апатия, нарушение памяти; типичны кожные поражения (аспе bromica),гриппозоподобное состояние)

Лечение бромизма - назначения больших количеств натрия хлорида, обильного питья, а также мочегонных средств (салуретиков).