ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Психотропные средства

- Влияют на высшую нервную деятельность и эмоциональную сферу
- Применяются для коррекции психических расстройств

Иван Петрович Павлов (1849-1936)



- Выдающийся физиолог
- Лауреат Нобелевской премии
- в 1879-1890 гг. работал в лаборатории экспериментальной фармакологии (клиника С.П.Боткина), в 1890-1895 гг. возглавлял кафедру фармакологии Военномедицинской академии в С.-Петербурге
- Один из основоположников психофармакологии
- Широкого известны его работы по фармакологии пищеварения

ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПРИ ПСИХОЗАХ

- 1. Антипсихотические средства
- 2. Антиманиакальные средства
- 3. Антидепрессанты

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПРИ НЕВРОЗАХ И НЕВРОЗОПОДОБНЫХ СОСТОЯНИЯХ

- 1. Анксиолитики
- 2. Антидепрессанты
- 3. Седативные средства
- 4. Психостимуляторы

Психозы	Неврозы
Необратимы	Обратимы
Эндогенные причины	Психическая травма
Протекают без осознания факта заболевания	Факт заболевания всегда осознается больным
Наличие продуктивного синдрома (бред, галлюцинации)	Продуктивной симптоматики нет

Психоз

(психотическое расстройство)

Собирательное название группы разнородных психических расстройств, сопровождающихся продуктивной психопатологической симптоматикой — бредом, галлюцинациями, псевдогаллюцинациями, деперсонализацией, дереализацией и др.

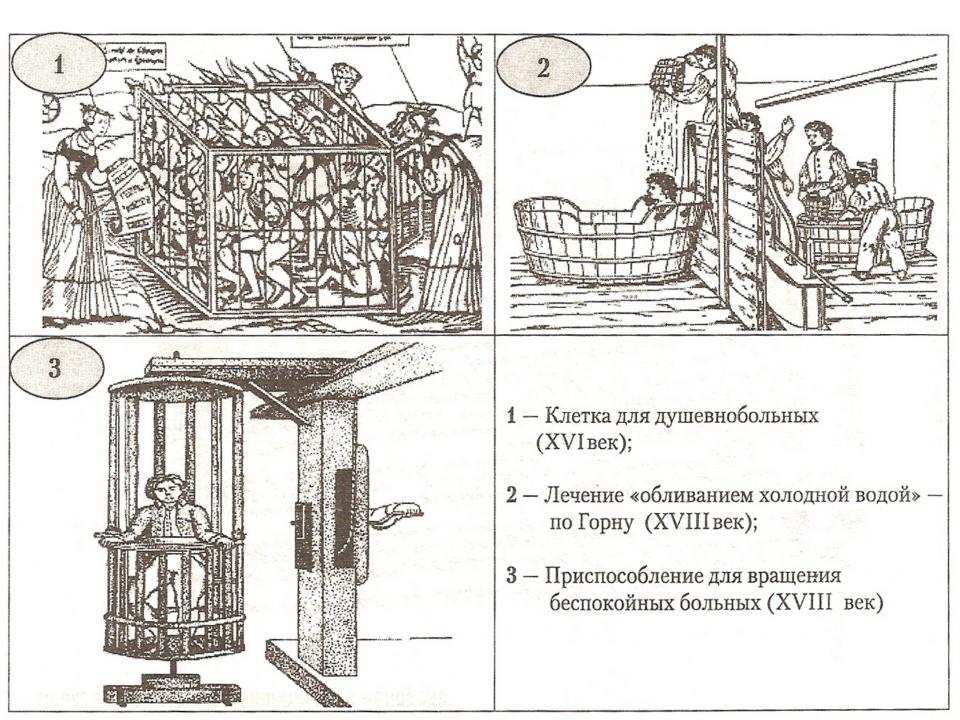
Психоз

(психотическое расстройство)

 Болезненное расстройство психики, проявляющееся неадекватным отражением реального мира с нарушением поведения, изменением различных сторон психической деятельности, обычно с возникновением не свойственных нормальной психике явлений (галлюцинации, бред, аффективные расстройства и др.)

Основные типы психозов

- Шизофрения
- Аффективные нарушения (мания, депрессия);
- Органические психозы (при травме головы, алкоголизме и др.)





В XVIII веке в качестве усмирительной меры больных нередко помещали в кресло Бенджамина. Оно было прикручено к полу и намертво фиксировало голову, туловище, руки и ноги пациента

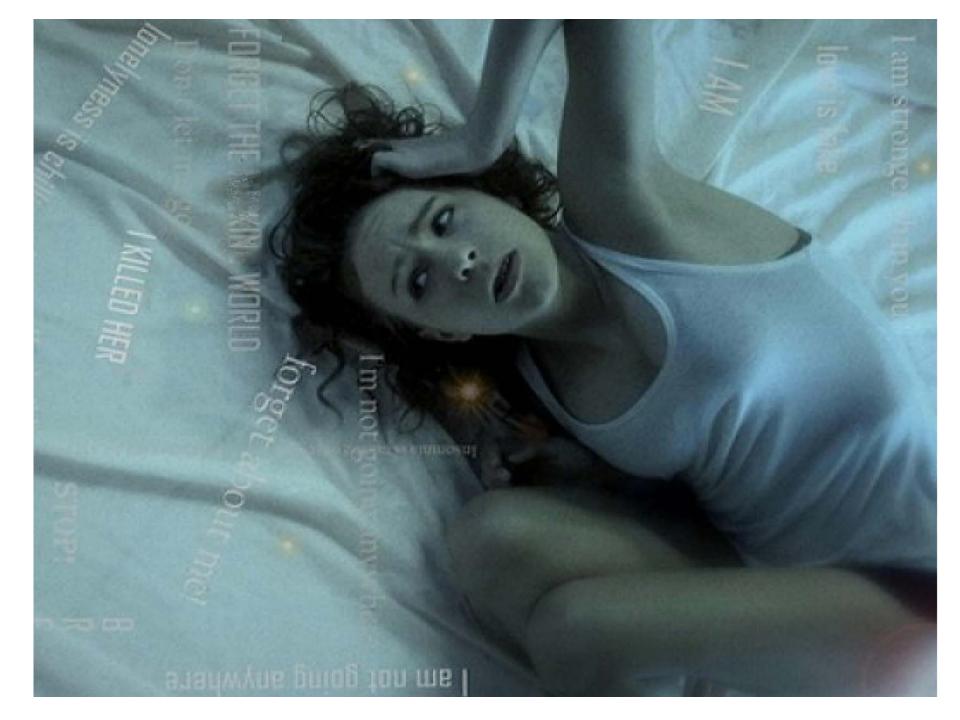
Способы «лечения» психозов (до середины XX века)

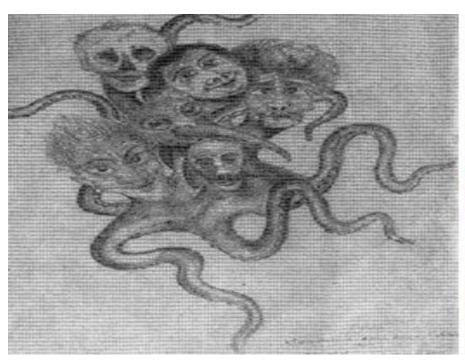
- Электрошоковое воздействие
- Инсулин в больших дозах
- «Смирительная» рубашка
- Лоботомия



Продуктивный синдром

- <u>Бред</u> совокупность идей, суждений, не соответствующих реальной действительности, полностью овладевающих сознанием больного и не корректирующихся переубеждением
- Галлюцинации расстройства восприятия в виде ощущений и образов, возникающих без реального раздражителя (а также кататонические явления, гебефреническая симптоматика, аффективно-бредовые расстройства)









Клинические симптомы шизофрении

Продуктивные симптомы

- Бред
- Галлюцинации
- Расстройства мыслей
- Патологическое поведение

Негативные симптомы

- Алогизм
- Апатия
- Снижение инициативы
- Ограничение социальных контактов
- Уплощение эмоциональных реакций

Негативный синдром

- Расстройства личности (аутизм, снижение энергетического потенциала, утрата социальных контактов)
 - Качественное искажение, оскудение эмоций
 - Разорванность мышления
 - Расстройства воли (амбивалентность, исчезновение мотиваций)

Разные нейромедиаторы и шизофрения

- Активация дофаминергических процессов
- Ослабление ВАК-ергических процессов (уменьшение уровня NMDA, снижение количества NMDA—рецепторов)
- Дезинтеграция 5 НТ (СТ)-ергических процессов

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

(нейролептики,

«большие» транквилизаторы)

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Типичные (классические)



Аминазин Трифтазин Галоперидол Хлорпротиксен **Атипичные**



Клозапин Сульпирид Рисперидон

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (1) (нейролептики)

- I. Типичные антипсихотические средства (часто вызывают экстрапирамидные расстройства, блокаторы D2/D3-рецепторов)
 - А. Производные фенотиазина
 - 1. Алифатические производные

Хлорпромазин (Аминазин)

2. Пиперазиновые производные

Трифлуоперазин Флуфеназин

3. Пиперидиновые производные

Тиоридазин

В. Производные тиоксантена

Хлорпротиксен, Флупентиксол

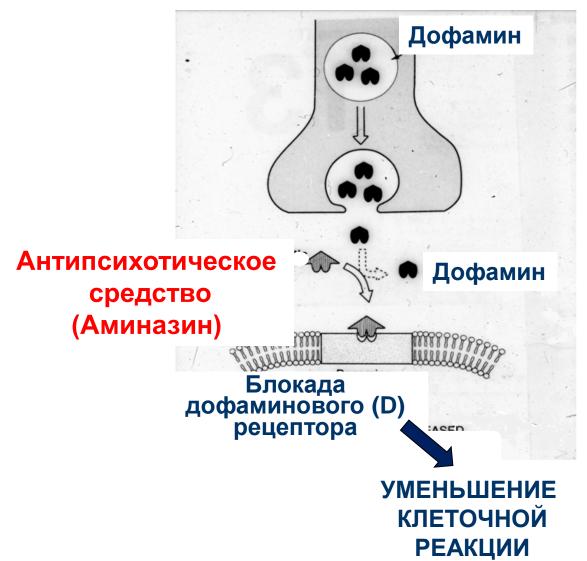
С. Производные бутирофенона

Галоперидол, Дроперидол

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (2) (нейролептики)

- II. «Атипичные» антипсихотические средства (не вызывают или редко вызывают экстрапирамидные расстройства, ряд препаратов устраняет негативную симптоматику психозов)
 - 1. Производные дибензодиазепина Клозапин Оланзапин Кветиапин
 - 2. Бициклические производные Рисперидон
 - 3. Замещенные бензамиды Сульпирид Амисульприд
 - 4. Производные пиперазина Зипразидон

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ



Дофаминергические системы головного мозга

- Мезокортикальная система связывает вентральную область покрышки ГМ с лобной долей коры ГМ (префронтальная кора): снижение ДА обусловливает формирование негативной симптоматики шизофрении, когнитивные нарушения
- Мезолимбическая система связывает вентральную область покрышки среднего мозга и ЧВ со структурами лимбической системы
- Тубероинфундибулярная система: ДА-нейроны аркуатного ядра проецируют свои аксоны в срединное возвышение, связанное с гипоталамусом
- Нигростриарная система связывает вентральную покрышку среднего мозга и полосатое тело

Рецепторы дофамина и агонисты дофамина

- D₁ (D₁-, D₅-) активация аденилатциклазы расположены на постсинаптической мембране нейронов
- D₂ (D₂-, D₃-, D₄-) ингибирование аденилатциклазы, расположены на пост- и пресинаптической мембране нейронов

Локализация дофаминовых рецепторов	Основные эффекты
Мезолимбическая и мезокортикальная системы	Антипсихотический эффект
	Эмоциональная индифферентность
	Депрессия

Локализация дофаминовых рецепторов	Основные эффекты
Гипоталамус-гипофиз	Снижение температуры тела
	Гиперпролактинемия (галакторея)

Локализация дофаминовых рецепторов	Основные эффекты
Пусковая («триггер») зона рвотного центра	Противорвотный эффект

Локализация дофаминовых рецепторов	Основные эффекты
Экстрапирамидная	Явления
система	паркинсонизма
	Поздняя дискинезия

Эффекты антипсихотических средств, вызванные блокадой разных типов рецепторов

Блокада рецепторов	Локализация рецепторов	Основной эффект
α ₁ -	ЦНС	Седативное действие
адренорецепторы	Ангиомиоциты	Расширение кровеносных сосудов, снижение артериального давления
H ₁ -гистаминовые рецепторы	ЦНС	Седативное действие
Серотониновые (5-HT) рецепторы	ЦНС	Антипсихотическое действие Уменьшение негативной симптоматики
М- холинорецепторы	Периферические органы	Атропиноподобное действие

ТИПИЧНЫЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- Производные фенотиазина
 Аминазин Трифтазин Фторфеназин
- Производные тиоксантена Хлорпротиксен
- Производные бутирофенона Галоперидол

АМИНАЗИН

$$S$$
 CH_2
 CH_2
 CH_2
 CH_3
 CH_3
 CH_3
 CH_3

(син.: Хлорпромазин)

ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ АМИНАЗИНА (1)

- <u>Антипсихотический</u> (устранение бреда и галлюцинаций, психомоторного возбуждения)
- Психоседативный
- Вызывает экстрапирамидные расстройства
- Противорвотный (рвота, вызванная лекарственными средствами, в посленаркозном периоде, при лучевой болезни, токсикозе беременности, укачивании)
- Гипотермический
- Гиперпролактинемия

ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ АМИНАЗИНА (2)

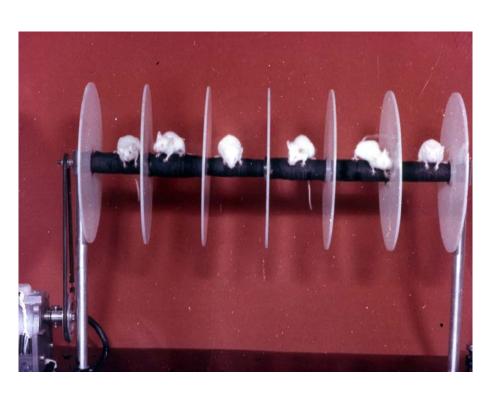
- Миорелаксирующий
- Потенцирующий (аминазин усиливает действие наркотических анальгетиков, средств для наркоза, снотворных средств и других веществ, угнетающих ЦНС)
- α-Адреноблокирующий
- Спазмолитический
- Гипотензивный
- М-холиноблокирующий

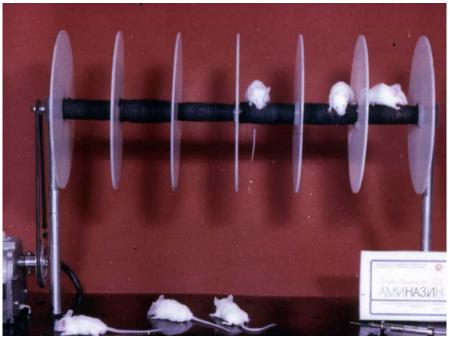
Психоседативный эффект аминазина





Миорелаксирующий эффект аминазина





Побочные эффекты аминазина

- Экстрапирамидные расстройства
- Поздняя дискинезия
- Вялость, сонливость, апатия
- Сухость во рту
- Гипотензия, ортостатический коллапс
- Привыкание (к седативному, гипотензивному эффекту)
- Раздражающее действие
- Фотосенсибилизация
- Лейкопения и агранулоцитоз
- Застойная желтуха

ТРИФТАЗИН

- Более избирательное, чем у аминазина антипсихотическое действие, менее выраженный седативный эффект
- По противорвотной активности превосходит аминазин
- Более слабое гипотензивное и миорелаксирующее действие
- Чаще вызывает экстрапирамидные расстройства

ФТОРФЕНАЗИН

- По антипсихотической эффективности аналогичен трифтазину
- По противорвотной активности превосходит трифтазин
- Фторфеназина деканоат (Модитен-депо) действует в течение 7-14 дней

ГАЛОПЕРИДОЛ (1)

ГАЛОПЕРИДОЛ (2)

- Обладает высокой антипсихотической активностью (блокада ДА-Р, центральных α-АР, нарушение нейронального захвата и депонирования НА)
- Не влияет на м-XP, отсутствуют ганглиоблокирующие свойства, незначительно угнетает периферические α-AP, AД обычно не снижает

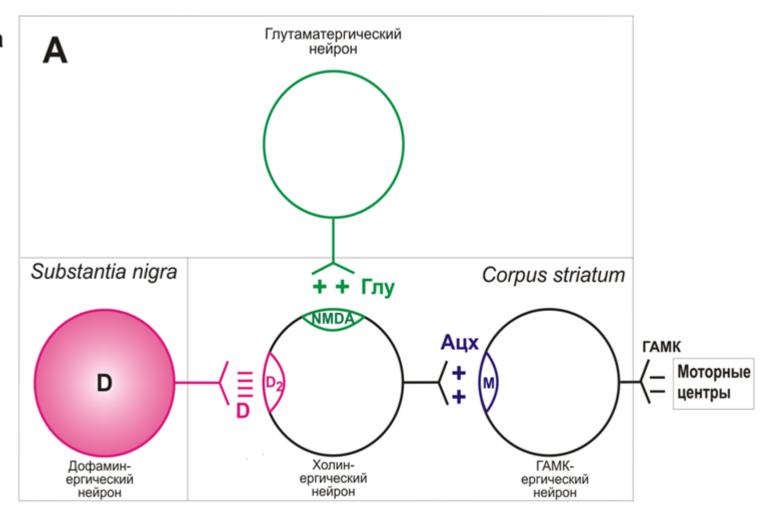
ХЛОРПРОТИКСЕН (1)

ХЛОРПРОТИКСЕН (2)

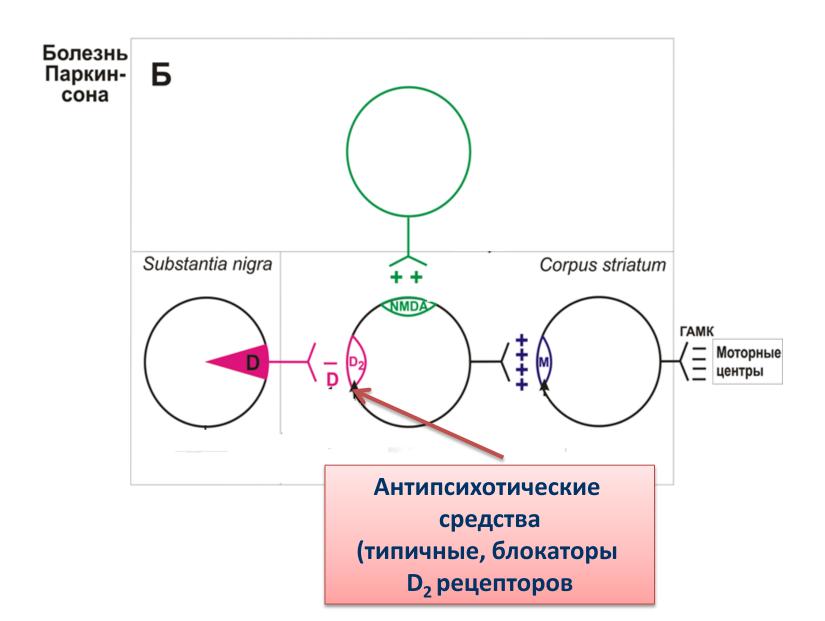
- По выраженности антипсихотического действия уступает производным фенотиазина
- Обладает антидепрессивной активнстью
- В небольшой степени блокирует α-АР

Нигростриарная система (1)

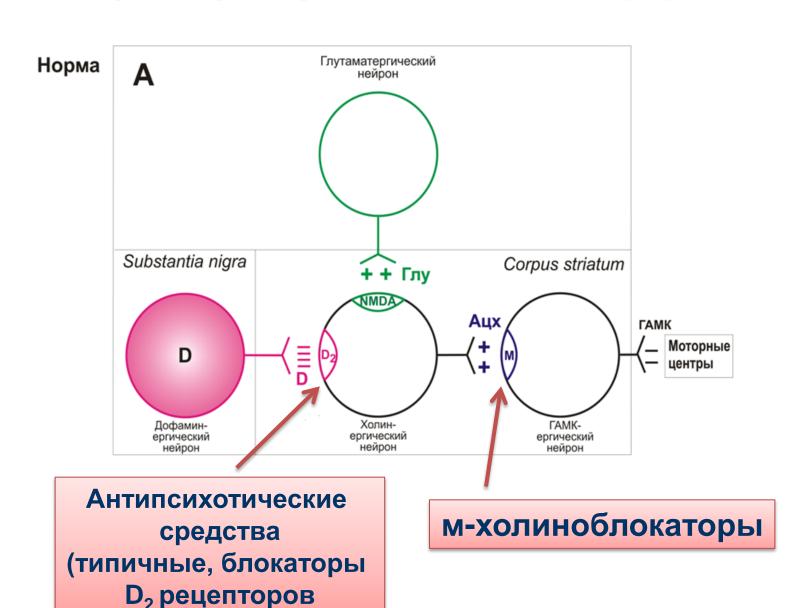
Норма



Нигростриарная система (2)



Нигростриарная система (3)



«АТИПИЧНЫЕ» АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (1)

1. Производные дибензодиазепина

Клозапин

2. Бициклические производные

Рисперидон

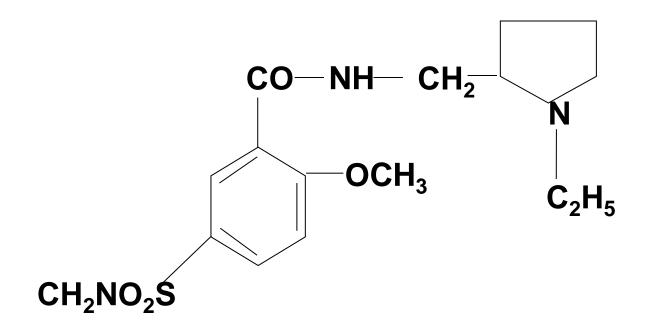
3. Замещенные бензамиды

Сульпирид

«Атипичные» антипсихотические средства (2)

- Не вызывают или редко вызывают экстрапирамидные расстройства
- Снижают проявления негативного (дефицитарного) синдрома
- Редуцируют когнитивные расстройства
- В меньшей степени вызывают гиперпролактинемию

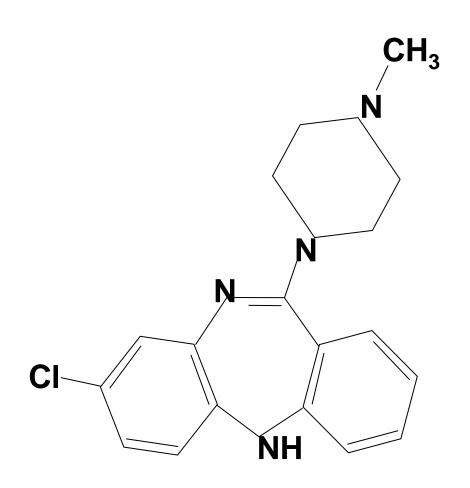
СУЛЬПИРИД (1)



СУЛЬПИРИД (2)

- Избирательный блокатор ДА-Р
- Достаточно выражена антипсихотическая активность
- Обладает противорвотным действием
- Оказывает незначительное седативное действие
- Экстрапирамидные расстройства выражены в небольшой степени

КЛОЗАПИН (1)



КЛОЗАПИН (2)

- Высокий аффинитет к D₄-Р (фронтальная кора, миндалевивидное тело и средний мозг), к D₂-Р и 5-НТ_{2A}-Р
- Обладает блокирующим влиянием на м-XP и α₁-AP ГМ
- Значительная антипсихотическая активность
- Реже вызывает экстрапирамидные расстройства
- Эффективен при резистентности к «типичным» антипсихотическим средствам
- ПЭ: гипотензия, агранулоцитоз, повышение массы тела, головокружение и др.

Сравнительная характеристика антипсихотических средств

Препараты	Психотропные эффекты			Блокада рецепто- ров		Экстрапира- мидные нарушения
	Антипси- хотичес- кий	Седатив -ный	Антидепрес- сивный	M- XP	α- AP	
Аминазин	++	++	-	++	++	+
Трифтазин	+++	+	-	+	+	++
Фторфеназин	+++	+	-	+	+	++
Галоперидол	+++	+	-	+	+	++
Хлопротиксен	++	++	+	++	++	+
Клозапин	+++	++	-	++	++	-

РИСПЕРИДОН (1)

РИСПЕРИДОН (2)

- Обладает выраженной антипсихотической эффективностью
- Блокирует D₂-Р и 5-НТ_{2A}-Р
- Обычно экстрапирамидные нарушения вызывает редко

АМИСУЛЬПРИД (1)

- Блокирует дофаминовые D₂- и D₃ рецепторы преимущественно в мезолимбической системе
- Мало влияет на дофаминовые D₂-рецепторы нигростриарной системы
- В малых дозах блокирует преимущественно пресинаптические рецепторы в лобной коре, что приводит к усилению выделения дофамина в синаптическую щель и ослаблению негативной симптоматики
- В лимбической системе блокирует постсинаптические рецепторы, что приводит к угнетению продуктивной симптоматики

АМИСУЛЬПРИД (2)

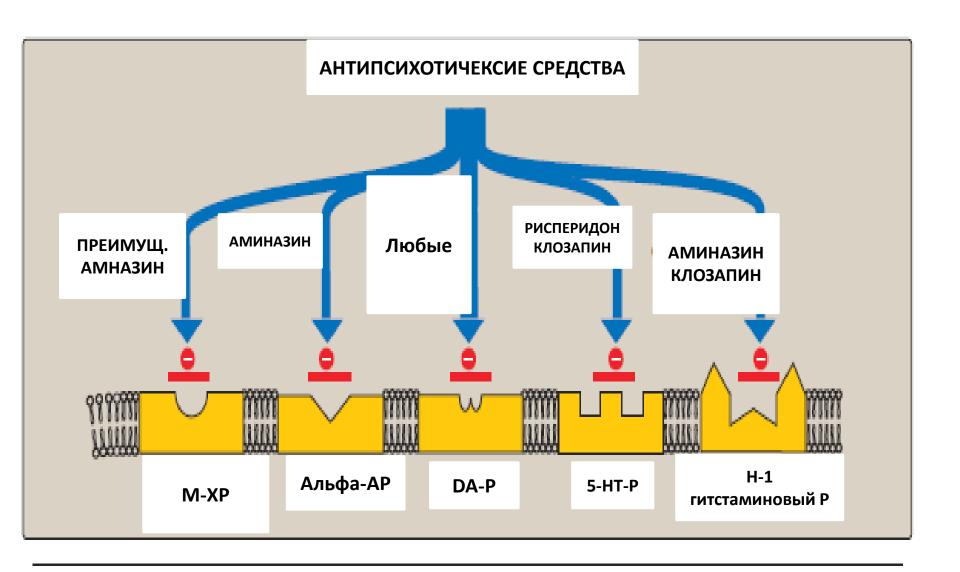
- Применяется для купирования острых эпизодов шизофрении
- Эффективен для коррекции негативного синдрома и когнитивных расстройств
- Редко вызывает экстрапирамидные нарушения
- Мало влияет на м-холинорецепторы и адренорецепторы

Показания к применению антипсихотических средств

- Психозы (шизофрения)
- Острое психомоторное возбуждение
- Мания
- Алкогольный психоз
- Тошнота, рвота
- Упорная икота
- Синдром Жиль де ла Туретта (множественные тики, вспышки агрессии)
- Болезнь Гентингтона (прогрессирующий хореоатетоз, психотические симптомы, деменция)

Побочные эффекты антипсихотических средств

- Двигательные расстройства (паркинсонизм, дистония, акатизия, поздняя дискинезия)
- Депрессия
- Эмоциональная индифферентность
- Гиперпролактинемия
- Развитие сахарного диабета 2-го типа
- Повышение аппетита и массы тела
- Нарушение терморегуляции
- Атропиноподобное действие
- Снижение артериального давления, ортостатическая гипотензия
- Сердечные аритмии
- Злокачественный нейролептический синдром



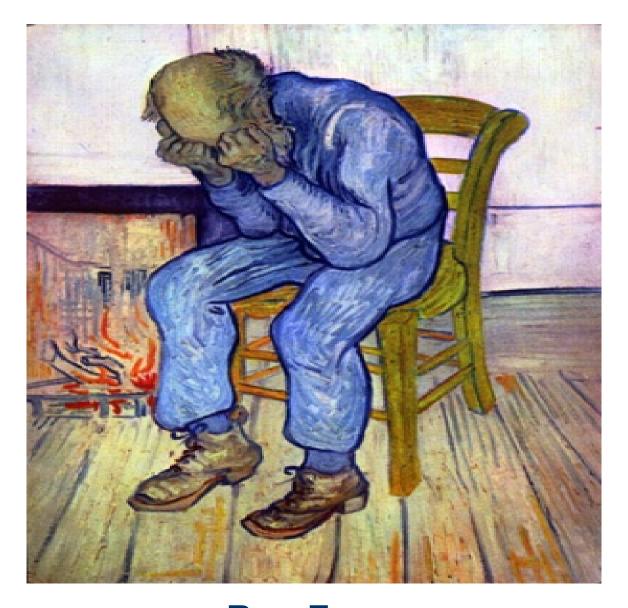
АНТИДЕПРЕССАНТЫ

ДЕПРЕССИЯ - патологически пониженное, тоскливое настроение:

- отсутствие интереса к жизни, чувства удовлетворения и удовольствия от чего бы то ни было
- чувство собственной неполноценности и вины
- упадок сил, снижение концентрации внимания и полового влечения
- повторяющиеся мысли о смерти или самоубийстве,
- нарушение аппетита и сна
- окружающее представляется серым, однообразным; прожитая жизнь оценивается как неправильная, настоящее - мрачно, будущее - безысходно

Депрессия

- Болезненное состояние тоски, подавленности, безысходного отчаяния, свойственное ряду психических заболеваний
- Нередко возникает как реакция на тяжёлую жизненную ситуацию, при многих психических заболеваниях, а также при длительном приёме некоторых лекарств (например, резерпина, аминазина) и физических заболеваниях
- У некоторых больных на первый план выступают жалобы на нарушение физического здоровья (потеря веса, запор, артериальная гипертония, сердцебиение, боли в груди, голове, животе, суставах или спине)



Ван Гог «Меланхолия»

Тяжелая депрессия представляет большую опасность в связи с высокой вероятностью суицида!

АНТИДЕПРЕССАНТЫ (1)

Средства, блокирующие нейрональный захват моноаминов

- 1. Неизбирательного действия СТ (5-НТ) и НА Имизин Амитриптилин
- 2. Избирательного действия
 - А. Блокирующие нейрональный захват СТ (5-HT)

Флуоксетин Эсциталопрам Сетралин

В. Блокирующие нейрональный захват НА Мапротилин

АНТИДЕПРЕССАНТЫ (2)

Ингибиторы МАО

- 1. Неизбирательного действия (ингибиторы МАО-А и ингибиторы МАО-В) Ниаламид Трансамин
- 2. Избирательного действия (ингибиторы МАО-А)

Моклобемид Пиразидол

имизин

(син.: Имипрамин, Мелипрамин, Тофранил)

- Трициклический антидепрессант
- Блокирует нейрональный захват СТ (5-НТ) и НА
- Оказывает седативное и психостимулирующее действие.
- Блокирует: α1 и α2-адренорецепторы, серотониновые рецепторы (5HT1A-1D), гистаминовые рецепторы, м-холинорецепторы
- Антидепрессивный эффект наступает через
 2-3 недели

Побочные эффекты имизина

- Артериальная гипотензия
- Аритимии
- Атропиноподобное действие
- Бессонница
- Психические нарушения
- Желтуха
- Агранулоцитоз
- Повышение массы тела

АМИТРИПТИЛИН

- Трициклический антидепрессант
- Неизбирательный ингибитор захвата НА и СТ (5-НТ)
- Эффект наступает спустя 10-14 дней.
- Выраженное психоседативное действие
- Блокирует м-холинорецепторы и Н₁гистаминовые рецепторы
- Эффект через 10-14 дней

ФЛУОКСЕТИН

- •Антидепрессант, по эффективности приблизительно соответствует имизину и амитриптилину
- •Блокирует преимущественно нейрональный захват серотонина
- •Оказывает некоторое психостимулирующее действие
- •Практически не влияет на м-холинорецепторы и α-адренорецепторы
- •Не изменяет гемодинамику
- Массу тела не увеличивает
- •Терапевтический эффект развивается через 1-4 недели
- Низкая токсичность

Побочные эффекты флуоксетина

- Нарушение аппетита
- Бессонница, нервозность
- «Серотониновый синдром»¹ при комбинации с ИМАО

¹«Серотониновый синдром»:

- 1. Мышечная ригидность
- 2. Гипертермия
- 3. Коллапс

Новые избирательные ингибиторы захвата серотонина

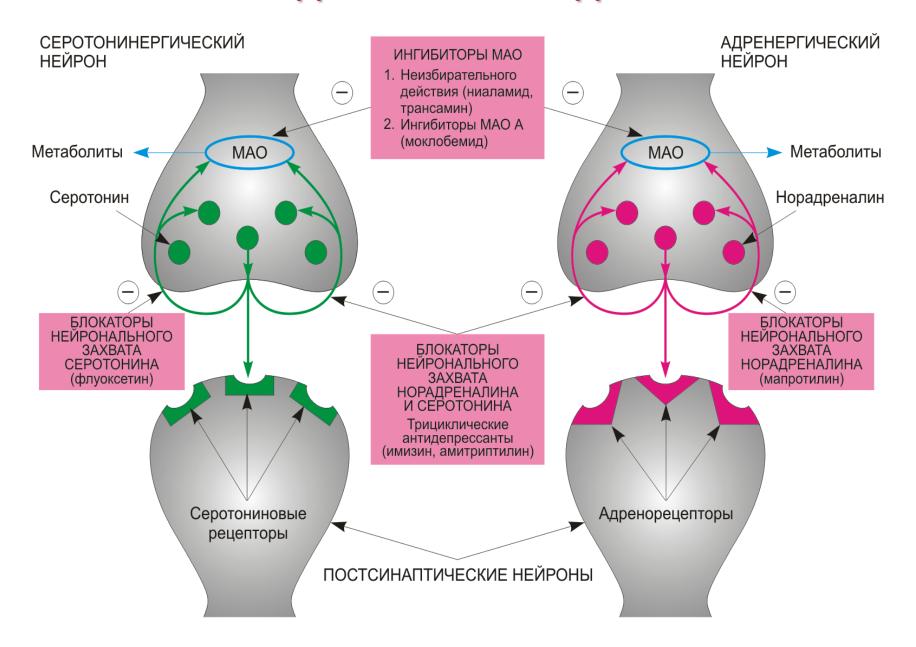
- Эсциталопрам (ципролекс, лексапро): депрессии, панические расстройств
- Сертралин
- Пароксетин (паксил):

высокая антидепрессивная и анксиолитическая активность

МАПРОТИЛИН

- Избирательно ингибирует нейрональный захват НА
- По свойствам сходен с имизином

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ



Сравнительная характеристика антидепрессантов – ингибиторов обратного нейронального захвата моноаминов

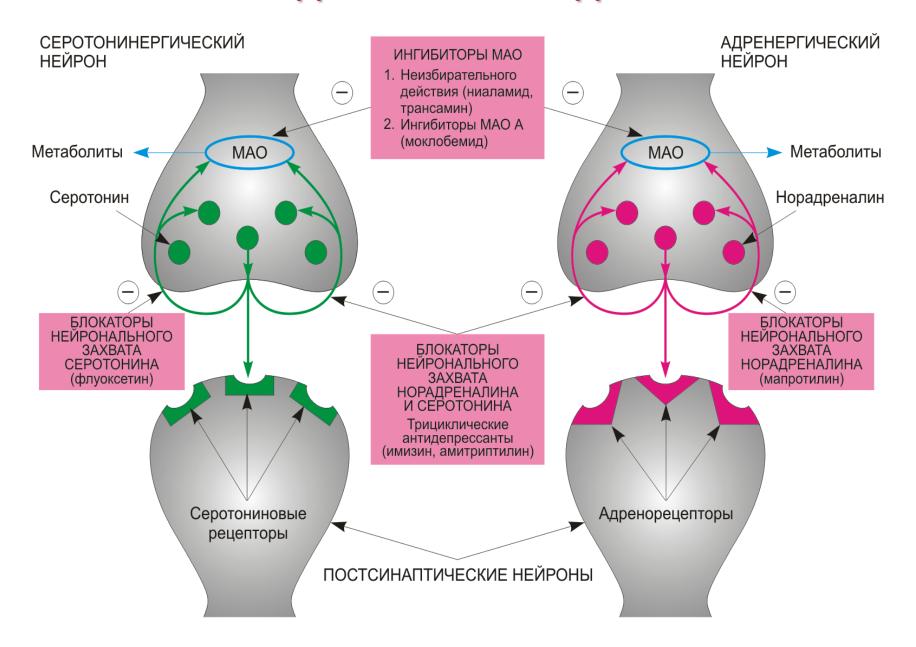
Препара ты	Медиа- торная систем а	Психотропные эффекты			Блокада рецеп- торов		Карди- токсич- ность	Увели- чение массы
		Анти- депрес- сивный	Седа- тив- ный	Психо- стиму- лирую- щий	M- XP	α-ΑΡ		тела
Амитри птилин	CT, HA	+++	+++	-	++	++	++	+
Имизин	CT, HA	+++	+	+	+	+	++	+
Флуоксе тин	СТ	++	-	+	-	-	-/+	-/+
Мапро- тилин	НА	++	++	+	+	+	+	+

СТ- серотонин НА -норадреналин

Неизбирательные ингибиторы МАО (НИАЛАМИД, ТРАНСАМИН)

- Угнетают процесс окислительного дезаминирования НА и СТ (5-НТ)
- Обладают психостимулирующим действием
- Усиливают прессорный эффект симпатомиметиков
- Токсическое влияние на печень

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ



АНТ ИДЕПРЕССАНТЫ

ионзм

ИМАО



Повышение содержания моноаминов в синаптической щели



Изменение количества и чувствительности рецепторов на постсинаптической мембране (α-AP, β-AP, 5-HT-рецепторов)



Изменение активности систем вторичных передатчиков



Изменения экспрессии генов

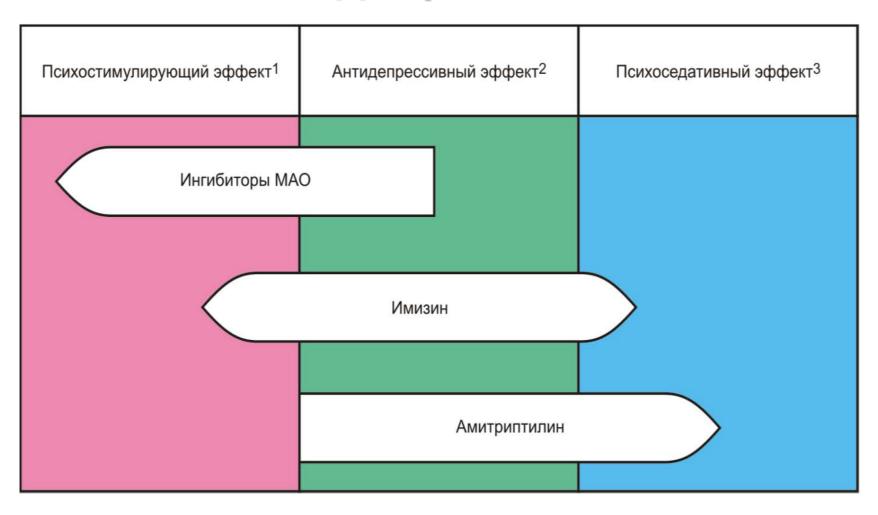


Изменение синтеза белков



Антидепрессивный эффект?

Клиническая характеристика спектров психотропного действия антидепрессантов



Вторичные эффекты антидепрессантов (1)

- Усиленное высвобождение СТ и ДА сопровождается вторичным снижением плотности
 - 5-НТ₁-ауторецепторов
 - постсинаптических 5-НТ₂-рецепторов
 - D₂-ауто- и постсинаптических рецепторов
- Непрямое облегчение СТ-ергической и ДАергической передачи за счет:
 - активации возбуждающих α₁ адренорецепторов;
 - десенситизации тормозных α₂ адренорецепторов и D₂-ауторецепторов

Вторичные эффекты антидепрессантов (2)

- Снижение плотности глутаматных NMDAрецепторов
- Повышение выработки цАМФ и активности протеинкиназ, взаимодействующих с белками цитоскелета и др. структурными белками, способными влиять на рост и ветвление нейронов
- Изменение чувствительности м- холинорецепторов

Вторичные эффекты антидепрессантов (3)

- Снижение плотности ГАМК-В-рецепторов
- Нормализация выработки ГКС и чувствительности их рецепторов;
- Сдвиги в образовании ПГ и цитокинов, а также активности лимфоцитов
- Изменение активности внутриядерных факторов транскрипции, включая белок СREВ (белок, связывающийся с цАМФчувствительным регуляторными элементом) и BDNF (нейротрофический фактор головного мозга)

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МАНИЙ

(НОРМОТИМИКИ)

МАНИЯ

(от греч. manía — безумие, неистовство, восторженность)

- Состояние, характеризующееся немотивированно повышенным, весёлым настроением, ускорением ассоциативных процессов, изменчивостью, неустойчивостью внимания, речедвигательным возбуждением
- Возникает при шизофрении, инфекционных, интоксикационных заболеваниях, а также при травмах, опухолях мозга и др. Наиболее типично проявляется в маниакальной фазе маниакально-депрессивного психоза

Средства, применяемые при маниакальных состояних

Средства, применяемые для купирования маниакального возбуждения







Антипсихотические средства: Аминазин Галоперидол Соли лития
Карбамазепин
Натрия вальпроат
Ламотриджин

Маниакальный синдром

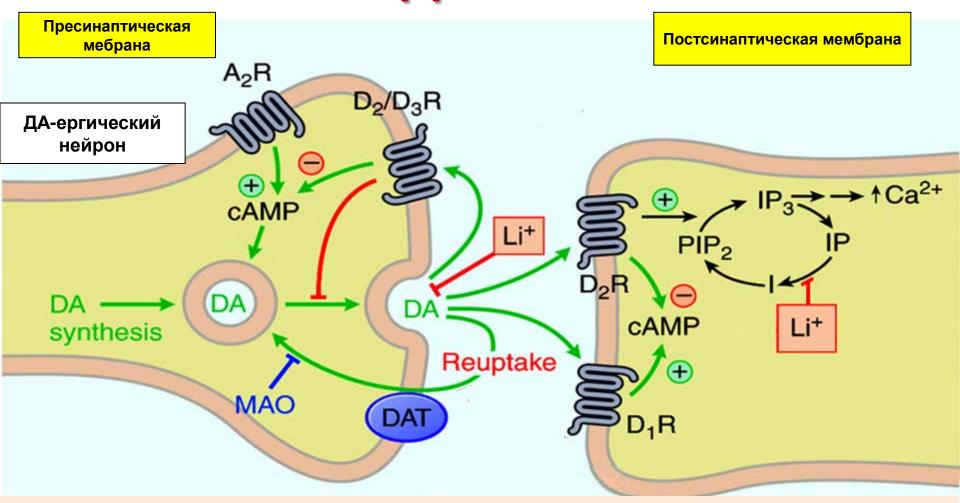
- Неадекватно повышенное настроение
- Ажитация
- «Скачка» идей

Принципы действия препаратов лития

Препараты лития:

- замещают Na+
- нарушают распределение К+
- изменяют процессы деполяризации
- уменьшают высвобождение НА и ДА

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЛИТИЯ



Литий ингибирует фосфатазу, освобождающую инозитол (I) из комплекса инозитол-фосфат (IP). Литий угнетает вызванное деполяризацией высвобождение ДА, НА, но

Биохимические эффекты лития

1. Угнетение киназы гликоген синтазы



2. Угнетение ключевых ферментов, участвующих в апоптозе и образовании амилоида

Эффекты лития

Угнетение инозитол монофосфатазы

Блокада гидролиза инозитол фосфата в свободный инозитол

Истощение фосфатидилинозитола

Угнетение образования инозитол трифосфата при действии агонистов

Показания к применению лития

- Профилактика и лечение маний
- Профилактика биполярных и монополярных расстройств

Побочные эффекты лития

- Тошнота, рвота, понос
- Тремор
- Уменьшение действия АДГ
- Поражение почек (полиурия, повреждение канальцев)
- Увеличение щитовидной железы, гипотиреоз
- Увеличение массы тела

Показания к применению карбамазепина и вальпроевой кислоты

 Профилактика и лечение эпизодов маний при резистентных к литию биполярных расстройствах

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

