

**Клиническая фармакология
психотропных средств
*Часть 1. Антипсихотики
(нейролептики)***

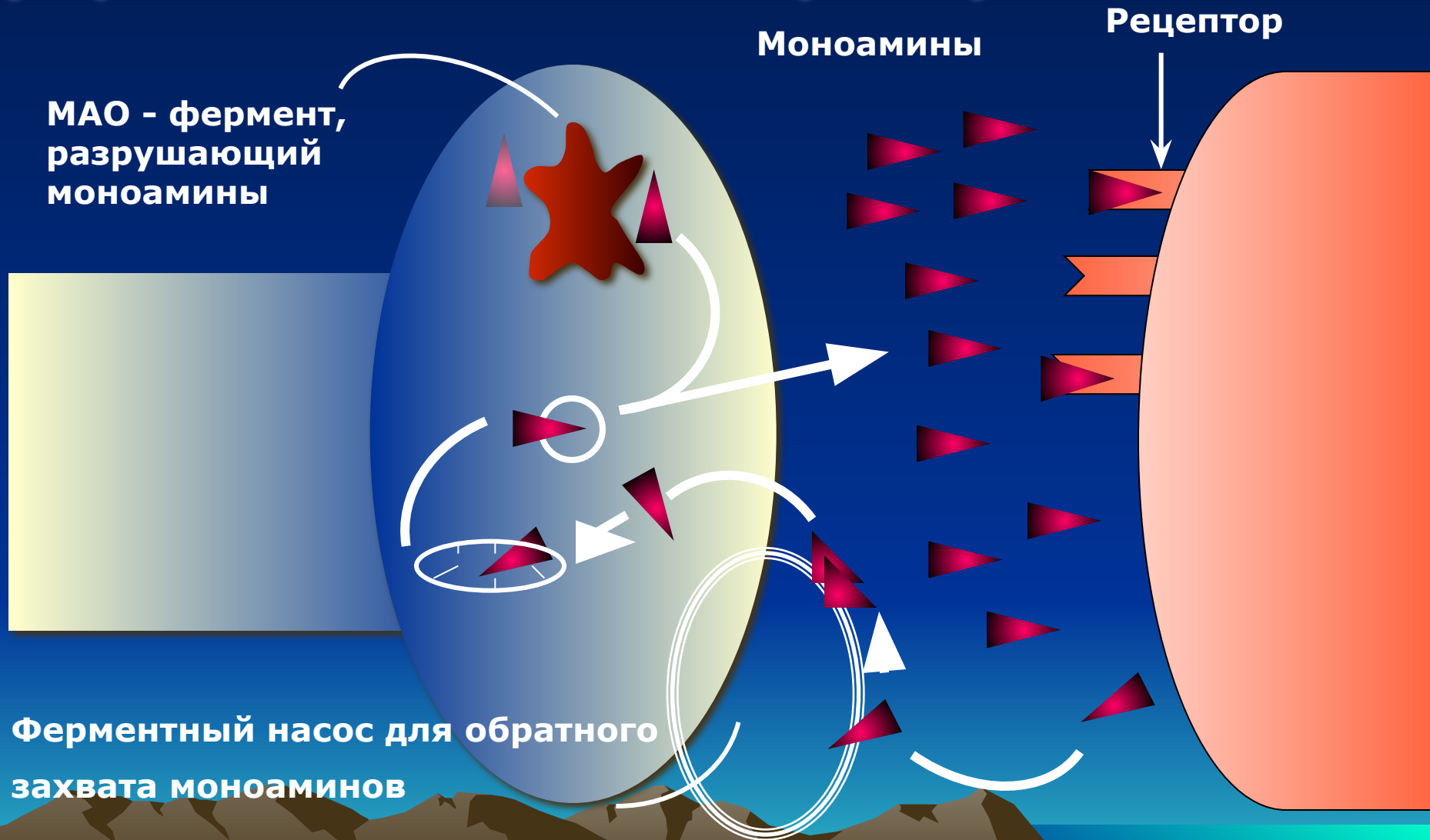
Канд.мед.наук
Савельева М.И.



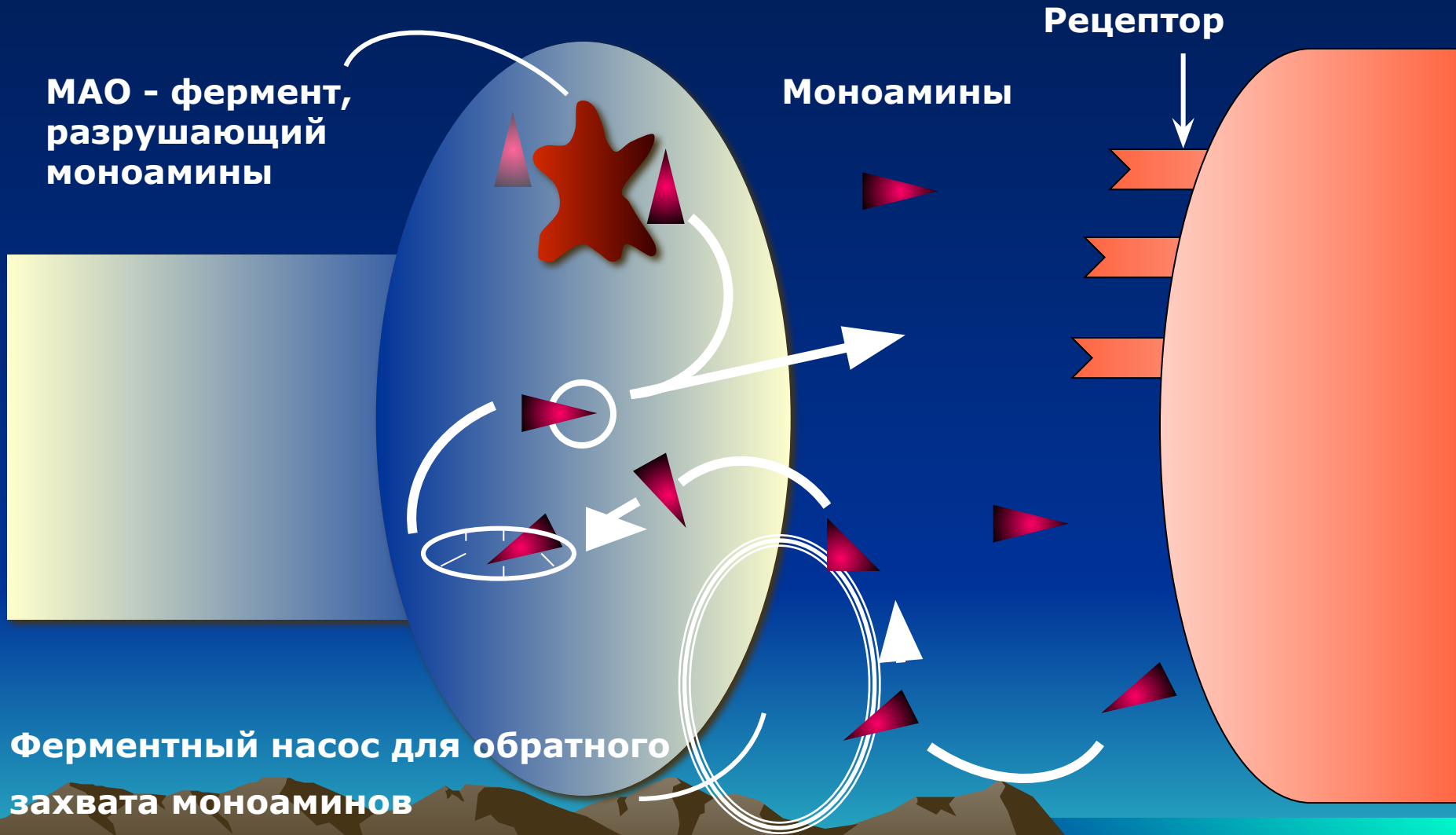
Значение основных нейромедиаторов

Нейромедиатор	Роль и функции
<i>НА – норадреналин</i>	Внимание, обучение, сон, память, настройка на опасность
<i>5-НТ – серотонин</i>	Сон-бодрствование, псих.функции, настроение , аппетит, боль, секс, терморегуляция, агрессия, мотивации, регенерация мозга, активация скелетной мускулатуры
<i>ДА – дофамин</i>	Двигательная активность, поведение, продукция ряда гипофизарных гормонов, центр рвоты
<i>Ацетилхолин</i>	Возбуждение, контроль псих. и моторных функций, обучение, регуляция пробуждения
<i>ГАМК</i>	Тормозной нейромедиатор, как для периферической, так и центральной нервной системы, и регулятор возбуждения
<i>Гистамин</i>	Контроль просыпания, питуитринная гормональная секреция
<i>Глутаминовая кислота</i>	Возбуждающий нейромедиатор

КЛАССИЧЕСКАЯ МОНОАМИНОВАЯ ГИПОТЕЗА ФОРМИРОВАНИЯ психических расстройств (нормальное состояние нейронов)

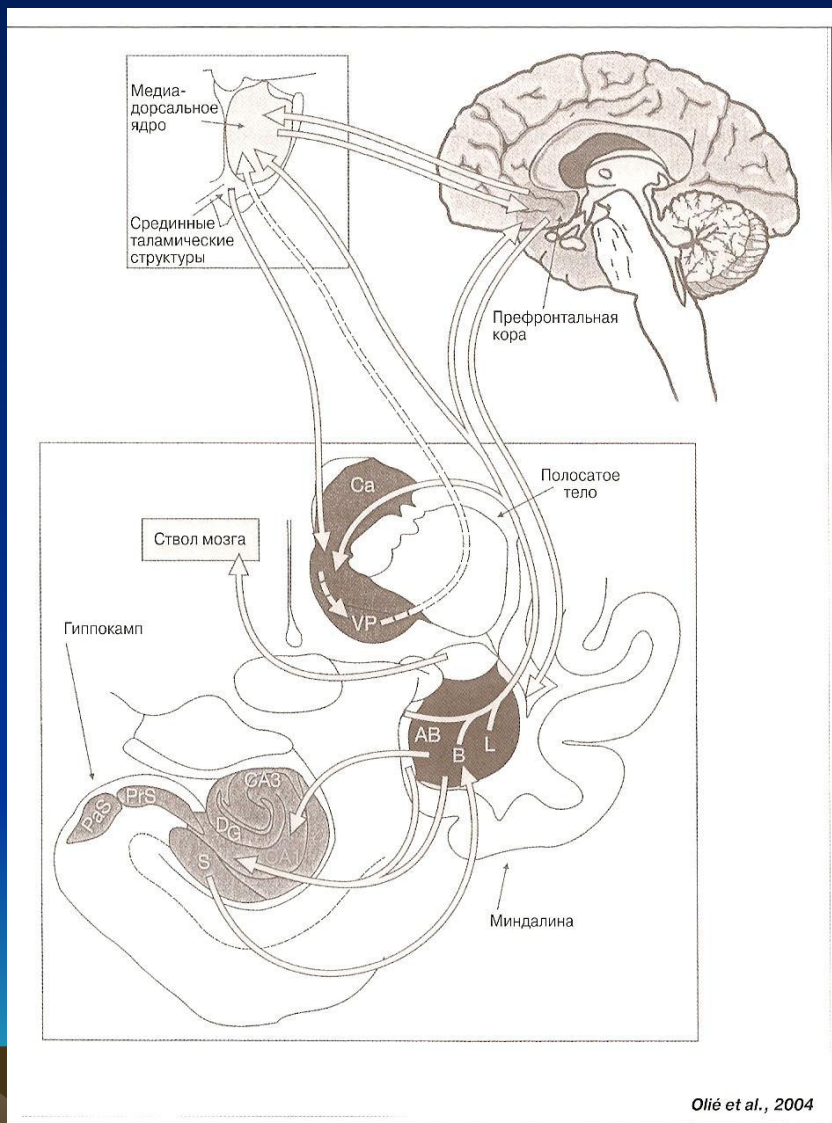


КЛАССИЧЕСКАЯ МОНОАМИНОВАЯ ГИПОТЕЗА ФОРМИРОВАНИЯ ДЕПРЕССИИ (депрессия – функциональный дефицит моноаминов)



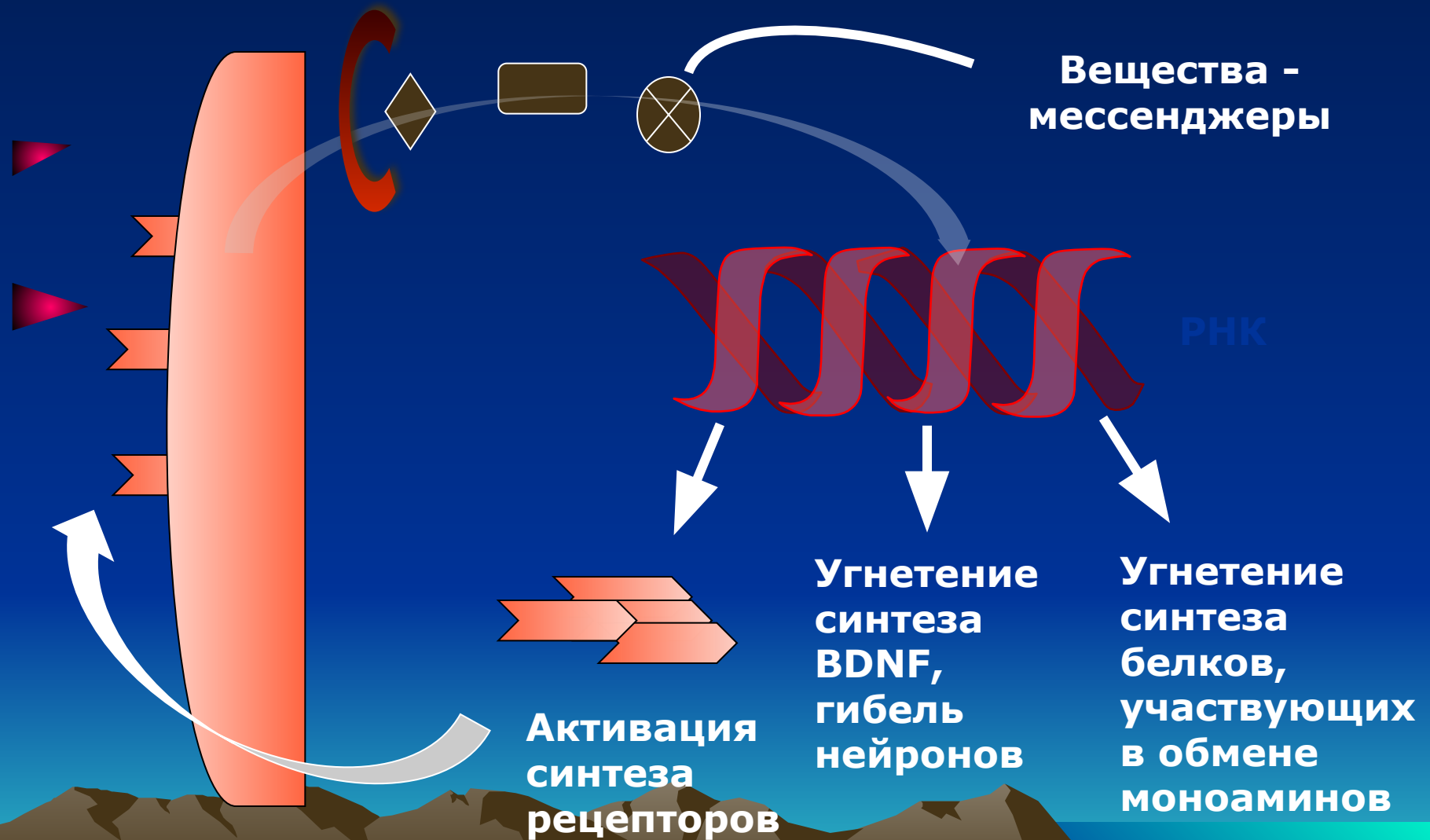
«От моноаминов к нейропластичности»

R.S. Duman (2004)



- Современная интегративная концепция депрессии постулирует многомерное воздействие антидепрессантов:
 - нейромедиаторная,
 - гипоталамо-гипофизарно-адреналовая,
 - тиреоидная,
 - геномрегуляторная-внутриклеточная «ОСИ»

«ГЕННАЯ» МОДИФИКАЦИЯ МОНОАМИНОВОЙ ГИПОТЕЗЫ (дефицит моноаминов реализуется на генетическом уровне)



«НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ» И ДЕЙСТВИЕ ТИАНЕПТИНА

антидепрессант

Вещества -
мессенджеры

РНК

Угнетение
синтеза
рецепторов

Активация синтеза BDNF
белков, участвующих в
обмене моноаминов



Цель лекарственной терапии психических расстройств:

- *Смягчение или устранение патологических моделей поведения, мышления и настроения с помощью химических или других биологических средств*

Классификация психотропных средств

- Психолептические средства оказывают успокаивающее, затормаживающее и депримирующее действие на ЦНС
- Психоаналептические средства обладают возбуждающим, стимулирующим, активизирующим и психоэнергизирующим действием на ЦНС

Классификация психотропных средств

Психолептики:

- Антипсихотики (нейролептики)
- Анксиолитики (транквилизаторы) и снотворные (гипнотики)
- Нормотимики (тимоизолептики)

Психоаналептики:

- Антидепрессанты (тимоаналептики)
- Психостимуляторы (психотоники)
- Нейрометаболические стимуляторы (ноотропы, церебропротекторы, адаптогены)

Деление групп психотропных средств по доминирующему нейромедиатору

<i>Доминирующий медиатор</i>	<i>Группы психотропных средств</i>
Дофамин	Нейролептики, противопаркинсонические препараты, психостимуляторы
Серотонин	Антидепрессанты
Норадреналин	Антидепрессанты, психостимуляторы
ГАМК	Анксиолитики, гипнотики
Ацетилхолин	Препараты для лечения болезни Альцгеймера

Определения

- К нейролептикам относят ЛС, способные редуцировать психотическую симптоматику и психомоторное возбуждение.
- Под общим антипсихотическим действием понимают глобальное, недифференцированное, инцизивное («режущее», «проникающее»), общее редуцирующее влияние на психоз, сравнимое с терапевтическим действием шоковых методов

Эволюция нейролептиков

1930-е г. 1940-е г. 1950-е г. 1960-е г. 1970-е г. 1980-е г. 1990-е г. 2000-е г.



ЭСТ



резерпин



хлорпромазин



галоперидол
флуфеназин
тиоридазин
локсапин
перфеназин



Атипичные
нейролептики
второго
поколения



клозапин

амисульприд
рисперидон
оланзапин
кветиапин



зипризидон
арипипразол

Частичный
ДА-агонист



Механизм действия нейролептиков

- Блокада дофаминовых рецепторов (D_1 , D_2 , D_3 , D_4)
- Блокада серотониновых рецепторов (5-НТ_{2А}, 5-НТ_{2С}, 5-НТ_{1А}, 5-НТ_{1В})
- Блокада M_1 -холинорецепторов
- Блокада гистаминовых H_1 -рецепторов
- Блокада центральных и периферических α_1 -адренорецепторов

Основной механизм действия нейролептиков

- Способность блокировать постсинаптические дофаминовые рецепторы с компенсаторным усилением синтеза и метаболизма дофамина, что подтверждается повышенным содержанием в биологических жидкостях его основного метаболита – гомованилиновой КИСЛОТЫ

Химическая классификация нейролептиков

- **Фенотиазины и другие трициклические производные:**
 - Алифатические (алимемазин, промазин, хлорпромазин)
 - Пиперидиновые (перициазин, пипотиазин, тиоридазин)
 - Пиперазиновые (перфеназин, прохлорперазин, тиопроперазин, трифлуоперазин, флуфеназин)
- **Тиоксантены** (хлорпротиксен, зуклопентиксол, флупентиксол)
- **Бутирофеноны** (бенперидол, галоперидол, дроперидол)
- **Замещенные бензамиды** (амисульпирид, сульпирид, сультоприд, тиаприд)
- **Производные индола** (дикарбин)
- **Атипичные нейролептики:**
 - Производные дибензодиазепина (кветиапин, клозапин, оланзапин)
 - Производные бензизоксазола (рисперидон)
 - Производные бензизотиазолилпиперазина (зипразидон)
- **Производные раувольфии**

Спектр психотропной активности нейролептиков

- **Общее антипсихотическое (инцизивное) действие**
- **Первичное седативное (затормаживающее) действие**
- **Избирательное антипсихотическое действие – воздействие на отдельные симптомы-мишени**
- **Активирующее (растормаживающее, дезингибирующее, антиаутистическое) действие**
- **Депрессогенное действие**
- **Экстрапирамидные нарушения**
- **Нейровегетативные и эндокринные побочные эффекты**

Классификация нейролептиков по выраженности антипсихотического и нежелательных эффектов

Подгруппа	Фармакологическое действие
<i>Фенотиазины алифатические</i>	Сильная адренолитическая и холинолитическая активность – выраженный седативный эффект и мягкое действие на ЭПС
<i>Пиперазиновые фенотиазины, бутирофеноны</i>	Слабая адренолитическая и холинолитическая активность, но сильные дофаминблокирующие свойства – наиболее выраженное глобальное антипсихотическое действие и значительные экстрапирамидные и нейроэндокринные побочные эффекты
<i>Пиперидиновые фенотиазины, тиоксантены, бензамиды,</i>	Среднее антипсихотическое действие и умеренно или слабовыраженные экстрапирамидные и нейроэндокринные побочные эффекты
<i>Атипичные нейролептики</i>	Достаточно выраженное общее антипсихотическое действие и отсутствие или дозозависимые экстрапирамидные и нейроэндокринные побочные эффекты

Классификация нейролептиков по выраженности психотропного действия

Подгруппы	МНН
<i>С преимущественно седативным действием</i>	Хлорпромазин, левомепромазин, перициазин, хлорпротиксен, промазин и др.
<i>С мощным антипсихотическим (инцизивным) действием</i>	Тиопроперазин, зуклопентиксол, дроперидол, пипотиазин, галоперидол, трифлуоперазин и др.
<i>С преимущественно стимулирующим (дезингибирующим) действием</i>	Сульпирид, карбидин и др.
<i>Атипичные нейролептики</i>	Клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон, зипразидон

Фармакокинетика нейролептиков

- Нейролептики хорошо всасываются при приеме внутрь
- Быстро распределяются в тканях организма
- Легко проникают через ГЭБ
- Высокие концентрации создаются в легких, печени и надпочечниках
- Биодоступность 60-80%
- Смак в крови производных фенотиазина и бутирофенона при пероральном приеме – через 2-6 час, а $T_{1/2}$ составляет 10-35 час, у бензамидов – 0,5-3 и 3-10 час соответственно
- Равновесная концентрация препаратов в крови – в среднем через неделю после начала лечения

Фармакокинетика нейролептиков (2)

- Нейролептики связываются с белками плазмы на 85-99%
- Большинство препаратов легко проникают через плаценту (за исключением тиоксантенов) и в небольших количествах – в грудное молоко
- Метаболизм в печени через систему цитохромов CYP 2D6 и 1A2
- Многие, в т.ч. фенотиазиновые производные, имеют активные метаболиты
- Большинство нейролептиков выводится в виде неактивных метаболитов почками, некоторые препараты (пипотиазин, хлорпротиксен, дроперидол, тиоридазин) экскретируются преимущественно с желчью

Показания

- Острые и хронические психозы различной этиологии
- Синдромы психомоторного возбуждения
- Купирование и профилактика обострений при шизофрении
- Некоторые обсессивно-компульсивные расстройства
- Гиперкинетические двигательные расстройства и тики
- Нарушения поведения и сферы влечений при психопатиях и психопатоподобных синдромах, в том числе и у детей
- Некоторые психосоматические и соматоформные расстройства
- Выраженная бессонница
- Неукротимая рвота
- Премедикация перед наркозом, нейролептаналгезия (дроперидол)

Противопоказания

- Индивидуальная непереносимость
- Токсический агранулоцитоз в анамнезе
- Закрытоугольная глаукома и аденома предстательной железы (для препаратов с холиноблокирующими свойствами)
- Порфирия, паркинсонизм, феохромоцитома (для бензамидов)
- Аллергические реакции в анамнезе на нейролептики
- Тяжелые нарушения функций почек и печени
- Заболевания ССС в стадии декомпенсации
- Острая лихорадка
- Интоксикация веществами, возбуждающими ЦНС
- Коматозное состояние
- Беременность и лактация (особенно производные фенотиазина)

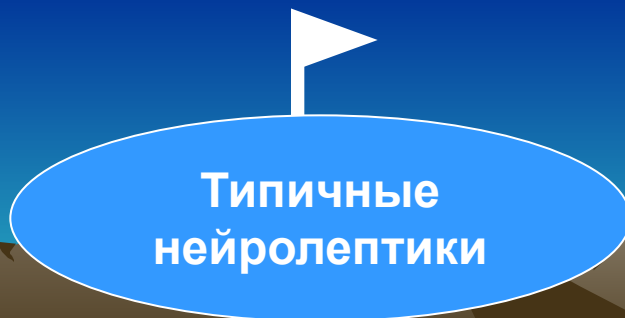
Нежелательные эффекты нейролептиков

- Психические
- Неврологические
- Злокачественный нейролептический синдром
- Нейровегетативные
- Эндокринные
- Аллергические и токсические
- Прочие побочные эффекты

Шизофрения – широкий спектр нарушений познавательных (когнитивных) функций, поведения и эмоциональных расстройств

- В виде позитивных симптомов - отражают чрезмерное усиление нормальных функций:
 - Галлюцинации (чаще слуховые)
 - Бред, дезорганизация речи
 - Формальное мышление и дезорганизация мышления (параноидальные идеи)
 - Неестественное/катотоническое поведение

- В виде негативных симптомов – отражают потерю нормальных функций и включают:
 - Ослабление эмоций
 - Эмоциональная апатия
 - Социальная самоизоляция
 - Отсутствие мотиваций
 - Потеря чувства удовольствия



Отличия атипичных нейролептиков от типичных «старых»

Типичные нейролептики:

- Сильное и среднее антипсихотическое действие
- Выраженные нежелательные эффекты (ЭПС, нейроэндокринные, адрено- и холинолитические, токсико-аллергические)
- Действуют только на позитивные симптомы шизофрении (изолированный D₂-антагонизм)
- Вызывают депрессию, ухудшая эмоциональное состояние и когнитивные функции больных
- Плохая комплаентность
- Нарушают качество жизни больных

Атипичные нейролептики:

- Достаточно выраженное антипсихотическое действие
- Отсутствие или дозозависимая ЭПС и нейроэндокринные расстройства
- Практически отсутствуют нежелательные адрено- и холинолитические эффекты
- Действуют на позитивные и негативные симптомы шизофрении (сочетанный D₂- и 5-HT-антагонизм)
- Улучшает когнитивные функции и эмоциональное состояние
- Лучше переносятся больными
- Хорошая комплаентность
- Улучшение качества жизни больных

Пролонгированные формы нейролептиков обеспечивают:

- Максимальную непрерывность терапевтического воздействия
- Надежный контроль за приемом ЛС у больных, не понимающих необходимости проведения длительной терапии
- Более стабильную и низкую концентрацию ЛС и потому меньшую выраженность НЛР

Пролонгированные формы нейролептиков обеспечивают (2):

- Более низкую суммарную дозу, что снижает риск развития поздних НЛР, в т. ч. и поздней дискинезии, уменьшает общую стоимость лечения
- Для работающих более удобный режим дозирования и улучшение комплаентности больных

Пролонгированные нейролептики

Препарат	Торговое название	Способ введен.	Длит. действ.
Флуфеназин	Модитен-депо	В/м	2-4 нед
Флуфеназина энантат	Модитен-рет	В/м	1-2 нед
Пипотиазин	Пипортил Л4	В/м	3-4 нед
Галоперидол		В/м	2-3 нед
Тиоридазин	Меллерил-рет	внутри	1 сутки

Выводы:

- Все антипсихотики **одинаково эффективны**, если используются в оптимальных дозах, а различаются по мощности и побочным эффектам
- **Дифференцированный подход** к назначению того или иного антипсихотика осуществляется с учетом клинической картины, индивидуальной переносимости, в соответствии со спектром психофармакологического действия и нежелательных эффектов препарата
- Новые **атипичные нейролептики** имеют **клинические преимущества** благодаря сочетанному эффекту на позитивные и негативные симптомы, симптомы депрессии и нарушение когнитивных функций, а также более благоприятному спектру НЛР
- Применение новых атипичных нейролептиков имеет большое значение для **улучшения качества жизни и социальной активности психических больных**

Определения

- **Анксиолитики (транквилизаторы)** – лекарственные препараты, способные уменьшать выраженность тревоги, страха и эмоциональной напряженности

Классификация по химическому строению

- **Производные пропандиола (глицерола) – мепробамат**
- **Производные бензодиазепина – алпразолам, бромазепам, гидазепам, диазепам, клоназепам, лоразепам, медазепам, оксазепам, темазепам, тофизолам, триазолам, феназепам, флунитразепам, эстазолам, хлордиазепоксид и др.**
- **Производные азаспиродекандиона – буспирон**
- **Производные 2-меркаптобензимидазола - афобазол**
- **Другие производные – бенактизин, гидроксизин, мебикар, мексидол, окселидин и др.**

Механизм действия бензодиазепинов

- Действуют на специфические бензодиазепиновые рецепторы, которые связаны с ГАМК-А рецепторами, и посредством аллостерической регуляции изменяют конфигурацию рецептора так, что его сродство к ГАМК увеличивается
- Обладая ГАМК-ергическим действием, повышают эффективность эндогенной ГАМК, облегчают ГАМК-ергическую передачу
- Действуют прежде всего на ретикулярную формацию, усиливая ее тормозящее влияние на другие отделы ЦНС
- Большое количество бензодиазепиновых рецепторов находится в:
 - Лимбической системе (анксиолитический эффект)
 - Стволе и коре головного мозга (противосудорожный эффект)
 - Спинном мозге (миорелаксирующий эффект)
 - Мозжечке (атаксический эффект)

Механизм действия Буспирона

- По-видимому, связан с блокадой серотониновых 5-HT_{1a}-рецепторов, поэтому препарат не обладает миорелаксирующими, седативными свойствами и редко вызывает зависимость
- В отличие от бензодиазепинов, эффект буспирона развивается постепенно (через 2 нед лечения), поэтому он более показан при хронических тревожно-фобических расстройствах

Механизм действия Афобазола

- Селективный анксиолитик небензодиазепинового ряда
- Не является агонистом ГАМК-рецепторов
- Мембранный модулятор – препятствует развитию мембранозависимых изменений в ГАМК-рецепторе
- Повышает доступность участка БДК к соответствующему лиганду (изменения в мембранах ГАМК происходят как реакция на стресс, в результате которого эта доступность снижается)

Основные эффекты транквилизаторов

- **Транквилизирующий, или анксиолитический** – уменьшение тревоги, страха, эмоциональной напряженности
- **Седативный** – психомоторная заторможенность, снижение концентрации внимания и скорости реакций, потенцирование действия алкоголя и др. депримирующих ЦНС средств
- **Миорелаксирующий** – ощущения слабости, вялости, усталости
- **Противосудорожный** – подавление судорожной активности
- **Снотворный** – в зависимости от дозы характерен для всех бензодиазепинов, но особенно с коротким $T_{1/2}$
- **Вегето-стабилизирующий** – регулирование деятельности ВНС

Сопутствующие эффекты

- **Психостимулирующий** (медазепам, оксазепам, тофизолам, гидазепам и др. «дневные» транквилизаторы, афобазол)
- **Тимоаналептический** (алпразолам)
- **Антифобический** – ослабление панических расстройств, фобии и навязчивости (алпразолам, клоназепам)

Фармакокинетика бензодиазепинов

- При пероральном приеме хорошо всасываются и быстро проникают в кровь (диазепам и хлордиазепоксид лучше всасываются и проникают в мозг при пероральном приеме, чем при в/м – купирование тревожных состояний; диазепам в/в – при судорожном синдроме)
- Пик концентрации в крови - в среднем 1-4 ч
- Связываются с альбуминами крови на 80-95%
- По $T_{1/2}$ бензодиазепины делятся на препараты:
 - Длительного действия (более 25 ч)
 - Средней продолжительности действия (10-25 ч)
 - Короткого действия (менее 10 ч)

Фармакокинетика

бензодиазепинов (2)

- Снижена скорость элиминации некоторых бензодиазепинов из-за $T_{1/2}$ их метаболитов, что способствует кумуляции (диазепам)
- Выводятся в основном почками, кишечником (10%) в виде конъюгатов, а также 0,5-2% дозы – в неизмененном виде
- Препараты, более растворимые в липидах (диазепам), быстрее проникают через ГЭБ – психотропное действие проявляется быстрее, но оно быстрее и заканчивается
- Препараты, менее растворимые в липидах (лоразепам и оксазепам), действуют медленнее, но более длительно
- С возрастом и при заболеваниях печени $T_{1/2}$ бензодиазепинов может возрасти в 2 раза и более, что приводит к развитию кумуляции, поэтому более предпочтительны оксазепам и лоразепам, не подвергающиеся деметилированию или гидроксилированию в печени

Транквилизаторы длительного действия ($T_{1/2}$ вместе с метаболитом - более 25 ч)

МНН	$T_{1/2}$, ч	Активные метаболиты ($T_{1/2}$, ч)
Хлордиазепоксид	9-18	Дезметилхлордиазепоксид (10-18), демоксепам (35-50)
Диазепам	33; 53 (при повторном приеме)	N-дезметилдiazепам (50-99), оксазепам (5-12)
Медазепам	1-2	Диазепам
Нитразепам	28-31	-
Флунитразепам	15-25	7-аминофлунитразепам (23), N-дезметилфлунитразепам (31)
Клоназепам	40	-

Транквилизаторы средней продолжительности жизни ($T_{1/2}$ 10-25 ч)

МНН	$T_{1/2}$, ч	Активные метаболиты ($T_{1/2}$, ч)
Темазепам	8-16	—
Бромазепам	12-24	-
Лоразепам	10-20	-
Алпразолам	12-15	-

Транквилизаторы короткого действия (T 1/2 около 10 ч)

МНН	T1/2, ч	Активные метаболиты (T1/2, ч)
Мидазолам	2	–
Триазолам	2-3	7 α - гидрокситриазолам (4-8)
Оксазепам	5-12	–

Показания

- Тревожные синдромы непсихотического уровня острые и хронические
- Панические расстройства
- Психотическая тревога
- Явления нейролептической интолерантности у больных шизофренией с признаками органической недостаточности ЦНС
- Нарушения сна
- Абстинентный синдром
- Эпилепсия
- Столбняк
- Премедикация в анестезиологии
- Экстрапирамидная неврологическая симптоматика
- Диэнцефально-кризовая симптоматика
- Вегето-сосудистая дистония

Противопоказания

- Индивидуальная непереносимость или повышенная чувствительность к бензодиазепинам
- Миастения
- Атаксия (нарушение координации движений)
- Порфирия
- Глаукома
- Декомпенсированная сердечная и легочная недостаточность
- Злоупотребление алкоголем
- Тяжелые нарушения функции печени и почек
- Первый триместр беременности
- Грудное вскармливание

Нежелательные эффекты бензодиазепинов

- Длительно действующие бензодиазепины могут вызывать дневную сонливость, слабость, и др. явления **гиперседации**
- Длительный T_{1/2} активных метаболитов способствует развитию **кумуляции** – ослабление концентрации внимания, трудности при запоминании новой информации, забывчивость, пониженный уровень бодрствования, спутанность сознания
- Даже небольшие дозы транквилизаторов вызывают легкие нарушения некоторых интеллектуальных функций и психомоторных навыков – **феномен «поведенческой токсичности»** - опасно вождение автомобиля и совместное употребление даже малых доз алкоголя

Нежелательные эффекты бензодиазепинов

(2)

- **Пародоксальные реакции:** усиление ажитации и агрессивных тенденций, нарушение сна
- При в/в введении диазепама больным с хр.бронхитом или эмфиземой легких, у них **снижается чувствительность дыхательного центра к содержанию углекислого газа в крови**
- Коротко действующие бензодиазепины могут вызывать кратковременные периоды **антероградной амнезии**
- **Другие побочные эффекты:** мышечная гипотония, слабость, атаксия, головокружение, головная боль, тошнота, боли в животе, запоры, дизартрия, увеличение массы тела, кожные высыпания, недержание мочи и кала, нарушение половой функции, агранулоцитоз, обострение глаукомы

Нежелательные эффекты небенодиазепиновых производных

- Излишняя седация в начале применения
- Феномен «поведенческой токсичности» в начале применения
- При применении буспирона часто отмечают головную боль, головокружение и тошноту


Особая опасность – развитие психической и физической зависимости!!!

- **Чаще других зависимость вызывают:**
 - Мепробамат
 - Хлордиазепоксид
 - Диазепам
 - Короткодействующие бензодиазепины
- **Риск возрастает:**
 - У лиц, склонных к злоупотреблению алкоголя или наркотиками в анамнезе
 - У больных с расстройством личности (психопатией)
 - При самопроизвольном повышении дозировок
 - При непрерывном применении препаратов в течение 2 мес и дольше

Синдром отмены = абстинентный синдром

- Тревога
- Тремор
- Бессонница или кошмарные сновидения
- Возбуждение, делирий
- Головная боль
- Потеря аппетита
- Гипергидроз
- Колебания сосудистого тонуса, сердцебиение
- Судорожный синдром

Транквилизаторы - гипнотики

- Нитразепам
 - Флунитразепам
 - Темазепам
 - Мидазолам
 - Триазолам
- Класс
бензодиазепинов
- Доксиламин (группа этаноламинов)
 - Золпидем (группа имидазопиридина)
 - Зопиклон (группа циклопирролонов)
 - Клометиазол (группа метилтиазола)
- 

Механизм действия гипнотиков

- Укорочение латентной фазы сна
- Увеличение общей продолжительности сна
- Комплексное воздействие на структуру сна:
 - Укорочение III-IV стадии сна (медленноволновой сон)
 - Подавление нарушений, связанных со стадией быстрого движения глаз (БДГ), особенно поведенческие расстройства

**Препараты, *минимально
изменяющие
физиологическую структуру
сна*, наиболее предпочтительны
при лечении бессонницы
(зопиклон, золпидем)**

Передозировка транквилизаторов

- Резкая заторможенность
- Глубокий сон до 2 сут
- Дизартрия
- Ригидность
- Клонические подергивания конечностей

NB!

**Передозировка бензодиазепинов
(например, с суицидальной целью)
менее опасна для жизни, чем острая интоксикация другими
психотропными средствами**

Выводы:

- БДП действуют на ГАМК-ергическую систему
- БДП применимы больше для лечения **пограничных состояний** в минимально эффективных дозах и краткосрочными курсами
- При длительном применении БДП вызывают **психическую и физическую зависимость**
- БДП могут использоваться больными с **суицидальной целью**
- Широко используются **врачами общей практики**

Часть 2. Психоаналептики

Антидепрессанты

- *Антидепрессанты (тимоаналептики)*
– ЛС с преимущественным влиянием на патологически сниженное настроение или депрессивный аффект

АНТИДЕПРЕССАНТЫ ПРИ ДЕПРЕССИИ

Антидепрессанты I-ого поколения

Ингибиторы моно-аминооксидазы (ИМАО)

- ниаламид
- фенелзин

Трициклические антидепрессанты (ТЦА)

- амитриптилин
- имипрамин
- кломипрамин
- доксепин

Антидепрессанты II-ого и последующих поколений

Селективные ингибиторы обратного захвата

серотонина (СИОЗС)

- флуоксетин
- сертралин
- пароксетин
- циталопрам
- флувоксамин

норадреналина (СИОЗН)

- миансерин

Селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (ССОЗС)

- тианептин (Коаксил)

Обратимые ингибиторы МАО-А (ОИМАО-А)

- моклобемид
- брофаромин
- пиразидол

Селективные норадернергические серотонинергические антидепрессанты (СНСА)

- мirtазапин
- милнаципран
- венлафаксин

Фармакодинамическая классификация антидепрессантов

1. Блокаторы пресинаптического захвата моноаминов
2. Блокаторы путей метаболического разрушения моноаминов
3. Прямые стимуляторы рецепторов постсинаптической мембраны
4. Препараты с недостаточно известным механизмом действия

Практическая классификация антидепрессантов (АД)

1. Трициклические АД (ТЦА) и тетрациклические АД («классические») (амитриптилин, имипрамин и др.)
2. Атипичные ТЦА – селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (ССОЗС) (тианептин)
3. АД двойного действия – норадренергические и селективные серотонинергические антидепрессанты (НаССА) (венлафаксин, милнаципран)
4. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (пароксетин, флуоксетин, сертралин, флувоксамин)
5. Обратимые ингибиторы МАО типа А (мокlobемид, пирлиндол и др.)

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ПО СЕДАТИВНОМУ И АКТИВИРУЮЩЕМУ ДЕЙСТВИЮ

АНТИДЕПРЕССАНТЫ -СЕДАТИКИ

амитриптилин
доксепин
миансерин
флувоксамин
тразодон

АНТИДЕПРЕССАНТЫ СБАЛАНСИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

мапротилин
тианептин
сертралин
пароксетин
пиразидол
кломипрамин

АНТИДЕПРЕССАНТЫ- СТИМУЛЯТОРЫ

имипрамин
нортриптилин
флуоксетин

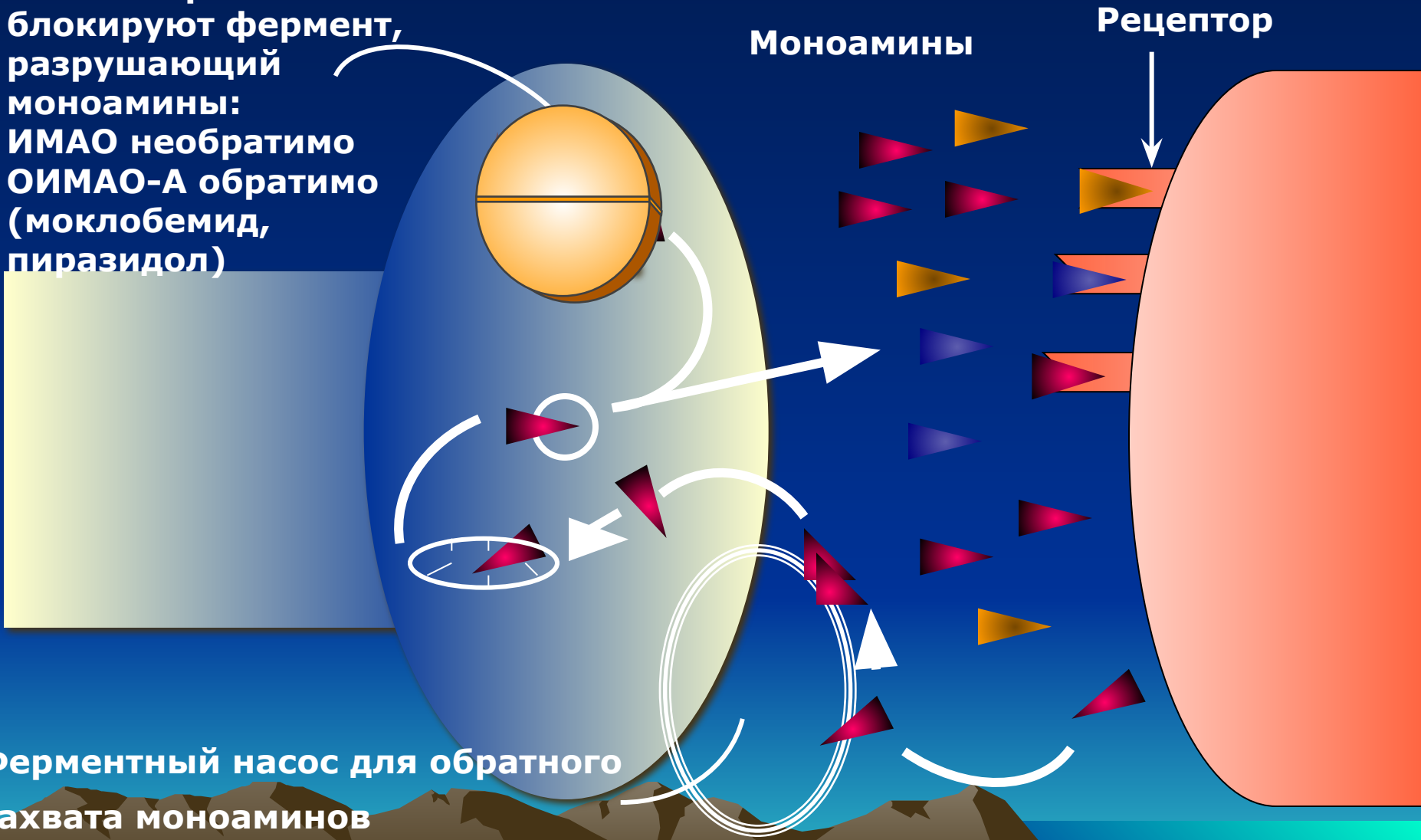
ниаламид
ипрониазид
фенелзин

седативный
эффект

стимулирующий
и
эффект

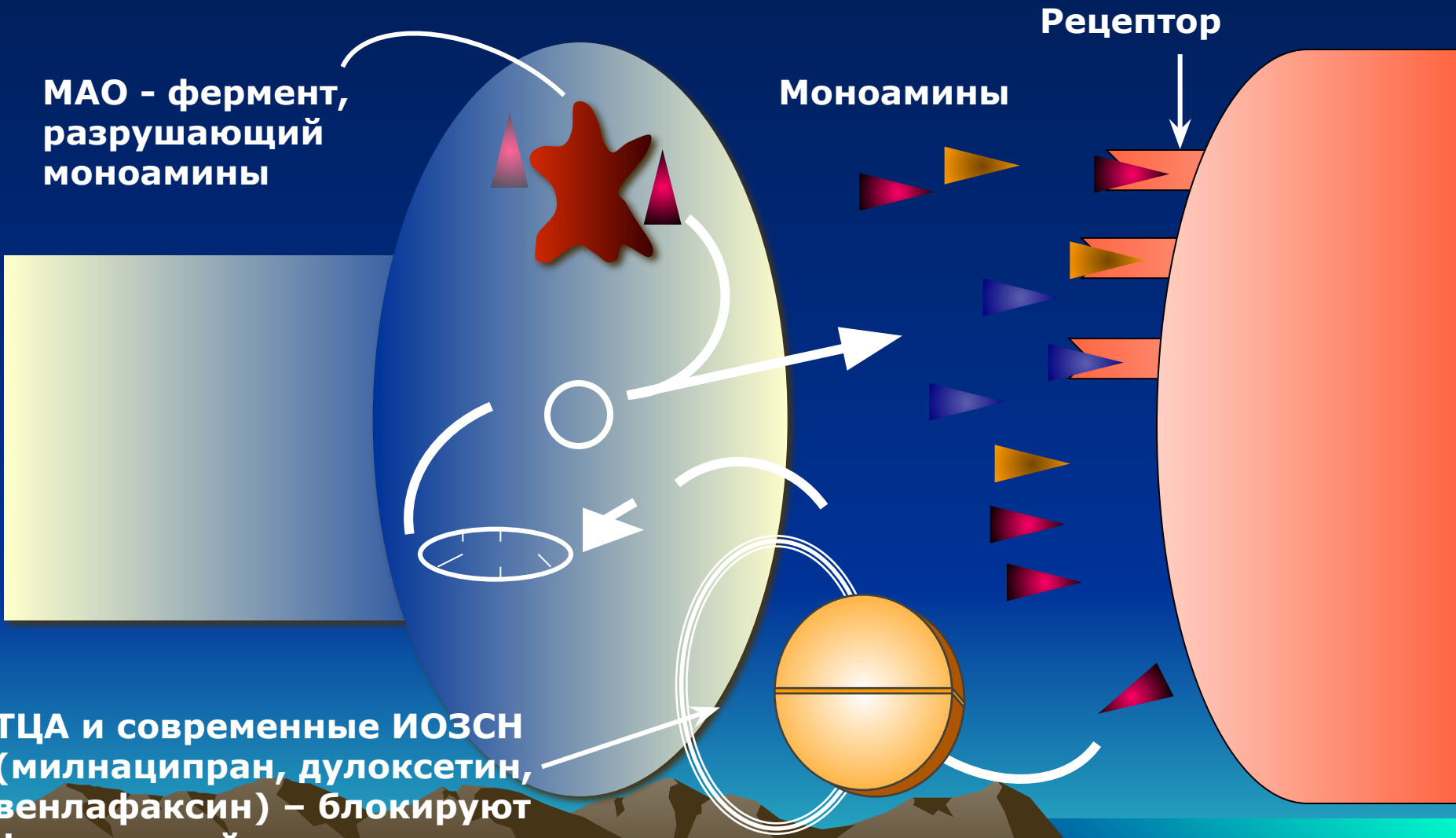
РОСТ КОНЦЕНТРАЦИИ МОНОАМИНОВ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ИНГИБИТОРОВ МАО

Ингибиторы МАО –
блокируют фермент,
разрушающий
моноамины:
ИМАО необратимо
ОИМАО-А обратимо
(моклобемид,
пиразидол)



Ферментный насос для обратного захвата моноаминов

РОСТ КОНЦЕНТРАЦИИ МОНОАМИНОВ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ И ИОЗСН



MAO - фермент, разрушающий моноамины

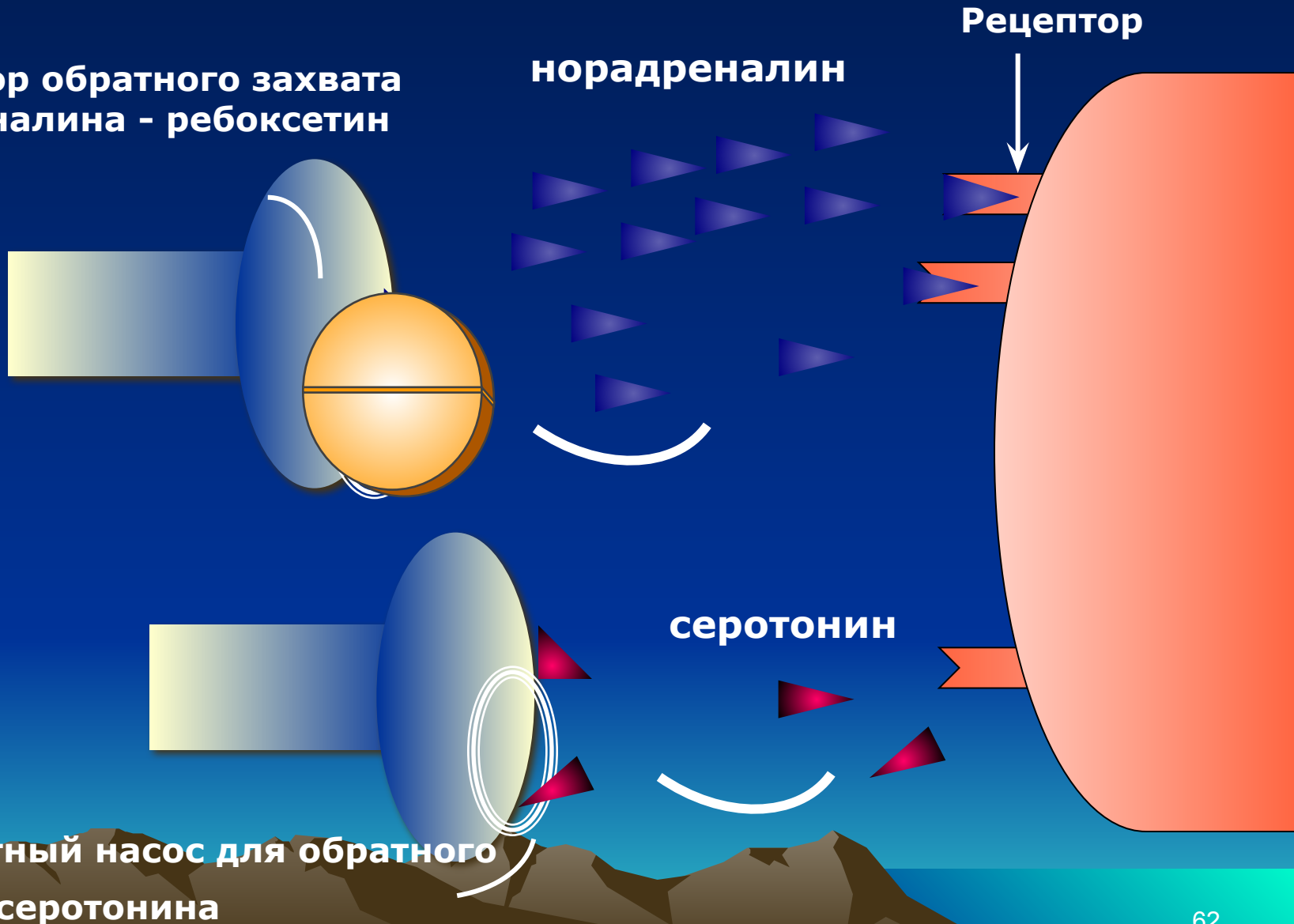
Рецептор

Моноамины

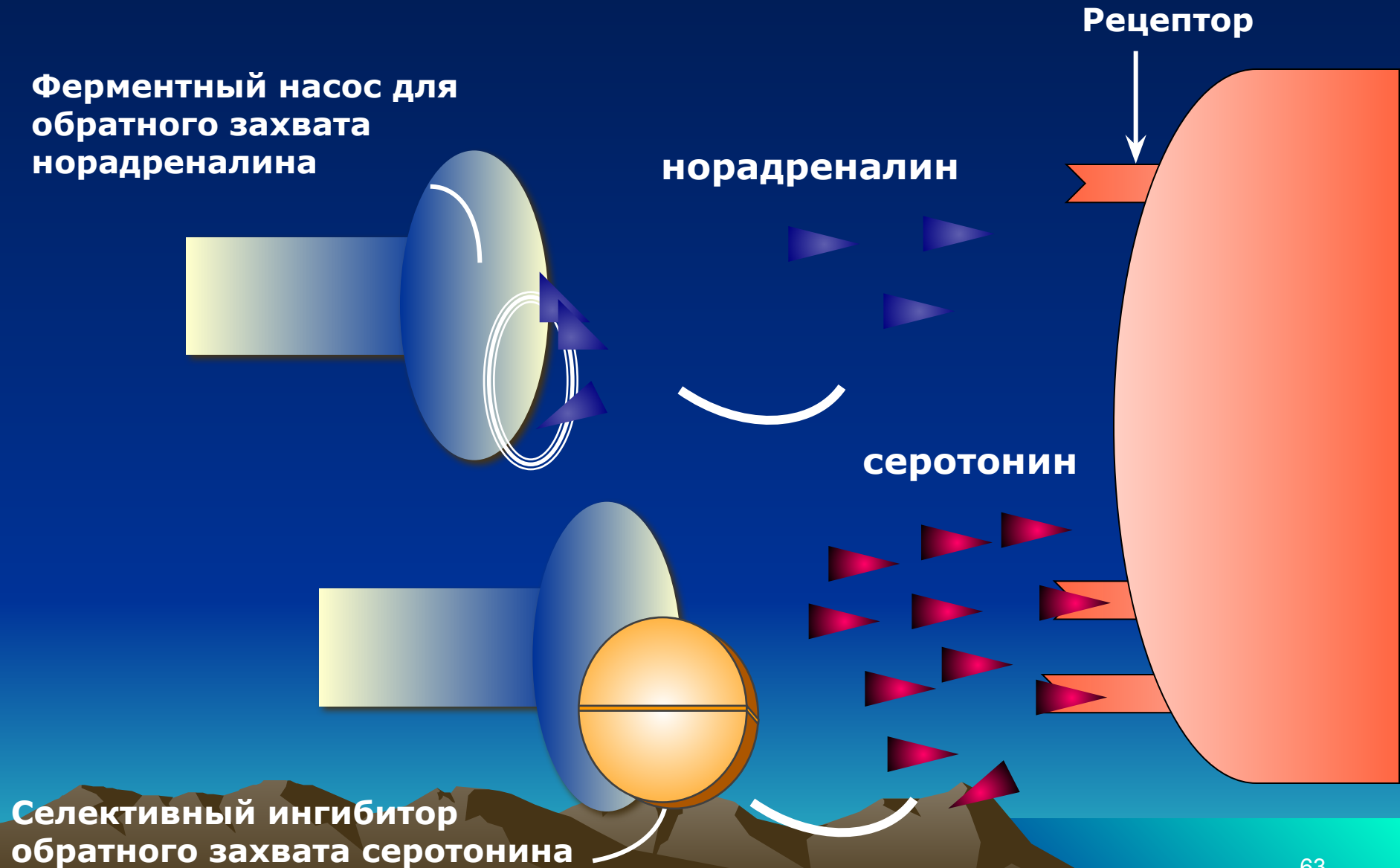
ТЦА и современные ИОЗСН (милнаципран, дулоксетин, венлафаксин) – блокируют ферментный насос для обратного захвата моноаминов

НОРАДРЕНАЛИНОВЫЙ И СЕРОТОНИНОВЫЙ НЕЙРОНЫ. ДЕЙСТВИЕ РЕБОКСЕТИНА

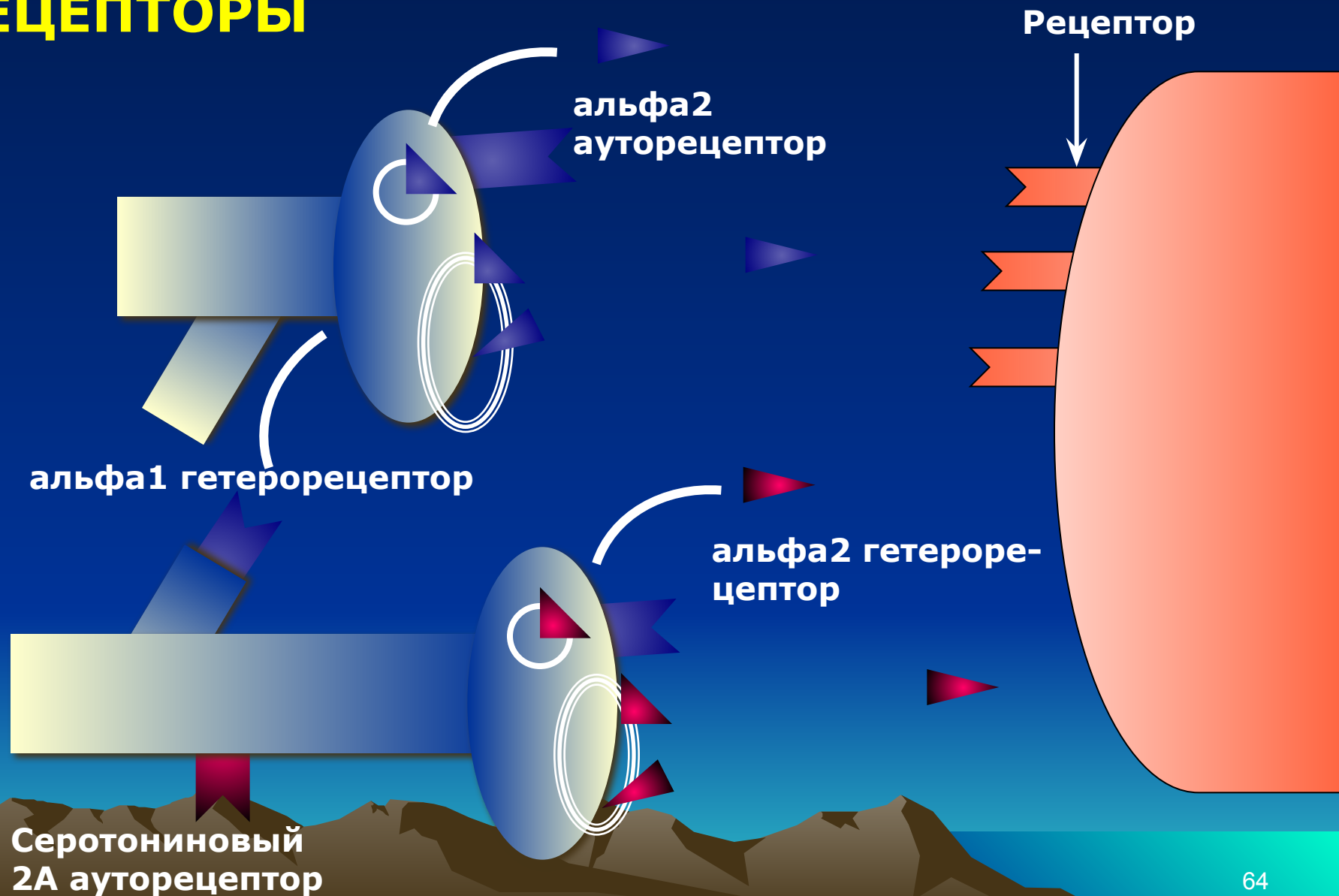
Ингибитор обратного захвата норадреналина - ребоксетин



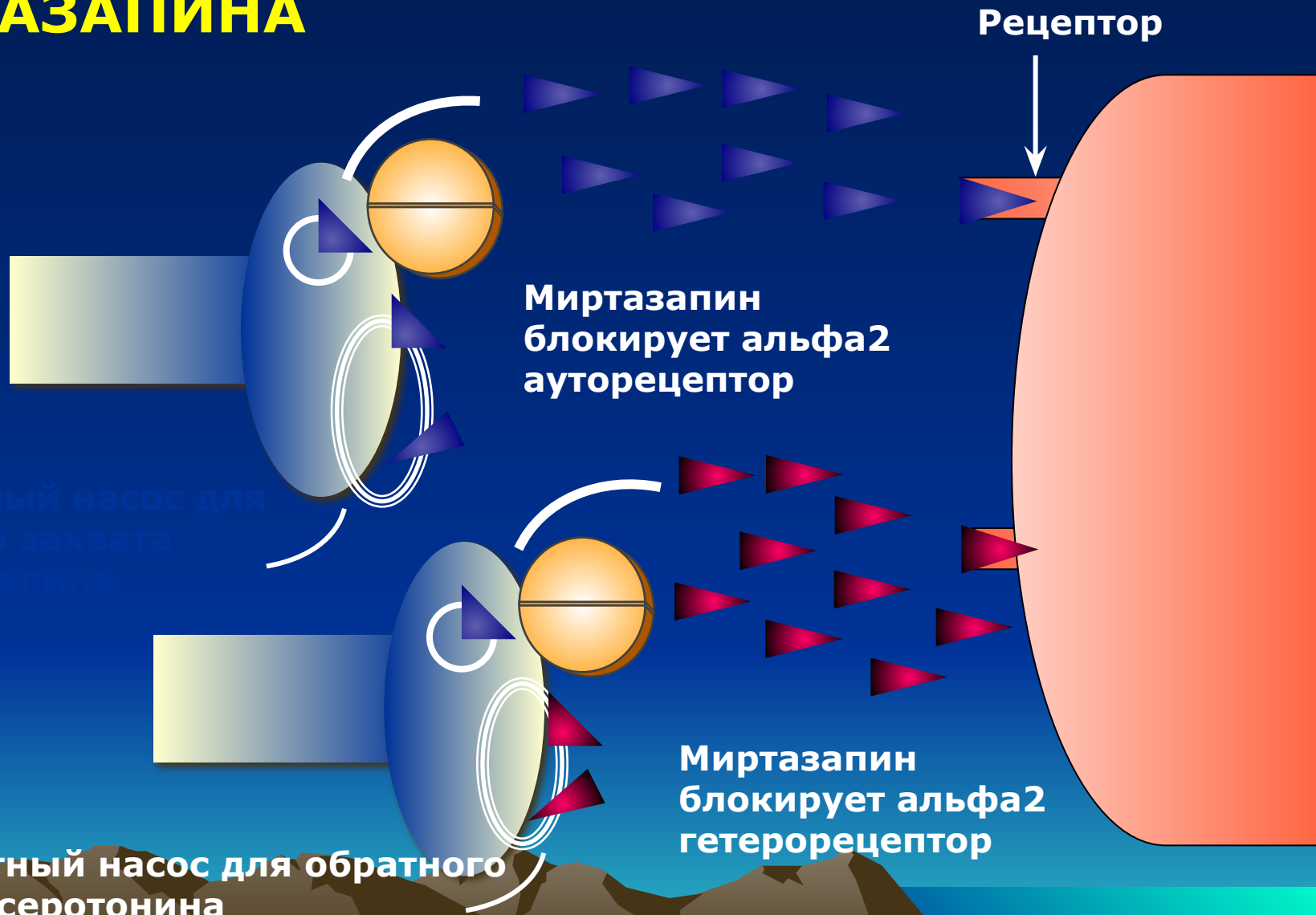
НОРАДРЕНАЛИНОВЫЙ И СЕРОТОНИНОВЫЙ НЕЙРОНЫ. ДЕЙСТВИЕ СИОЗС



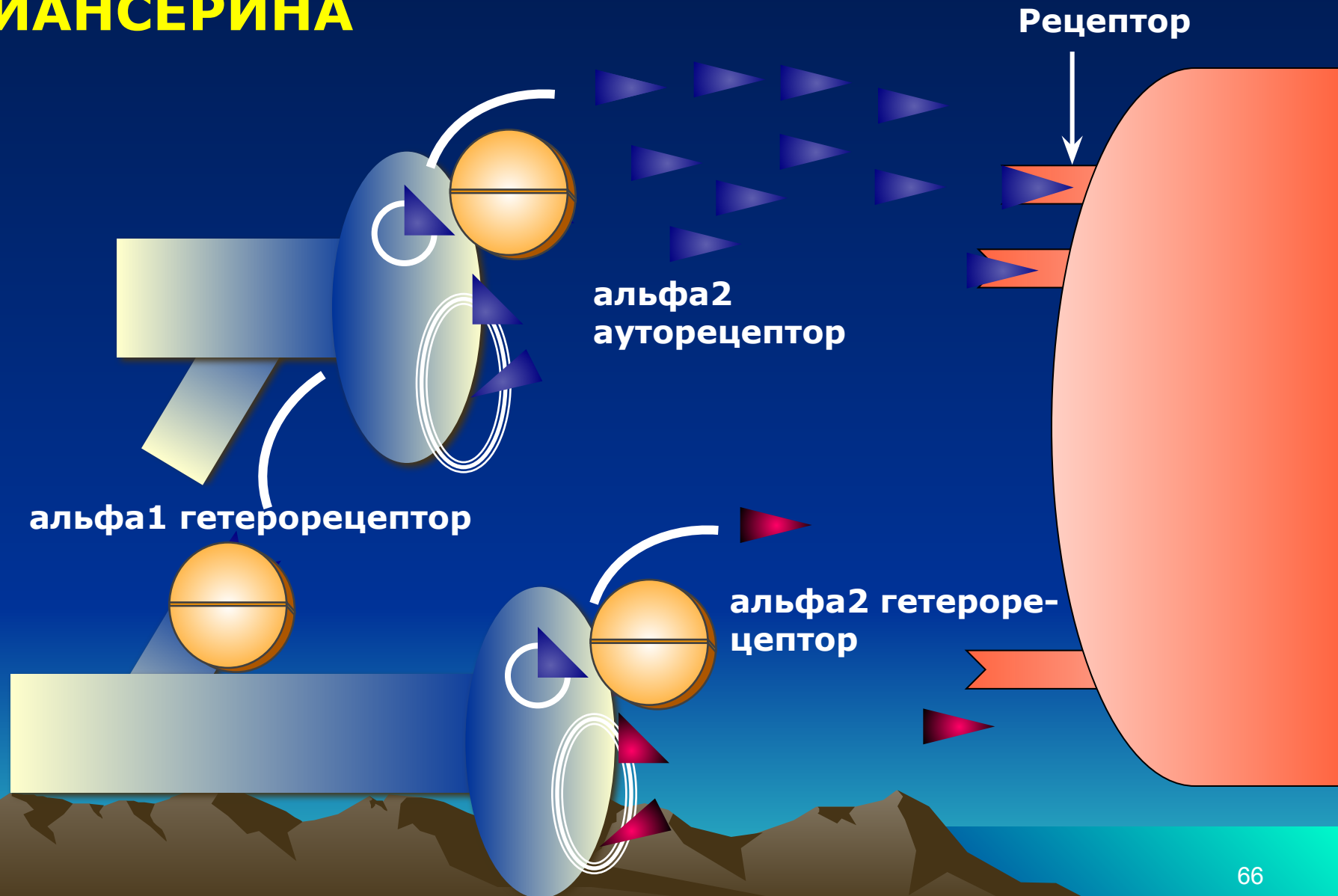
НОРАДРЕНАЛИНОВЫЙ И СЕРОТОНИНОВЫЙ НЕЙРОНЫ ПРИ ДЕПРЕССИИ. АУТО- И ГЕТЕРО-РЕЦЕПТОРЫ



НОРАДРЕНАЛИНОВЫЙ И СЕРОТОНИНОВЫЙ НЕЙРОНЫ ПРИ ДЕПРЕССИИ. ДЕЙСТВИЕ МИРТАЗАПИНА



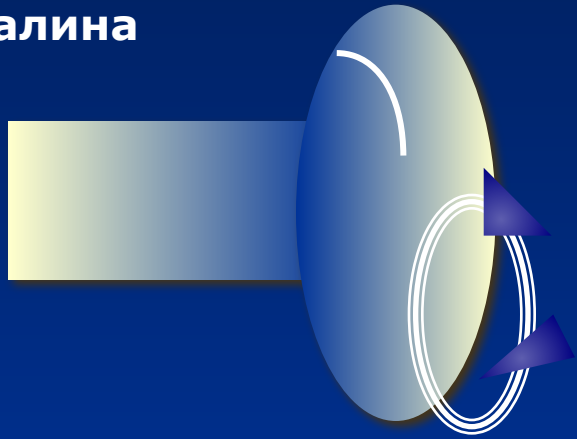
НОРАДРЕНАЛИНОВЫЙ И СЕРОТОНИНОВЫЙ НЕЙРОНЫ ПРИ ДЕПРЕССИИ. ДЕЙСТВИЕ МИАНСЕРИНА



НОРАДРЕНАЛИНОВЫЙ И СЕРОТОНИНОВЫЙ НЕЙРОНЫ ПРИ ДЕПРЕССИИ. ДЕЙСТВИЕ ТРАЗОДОНА

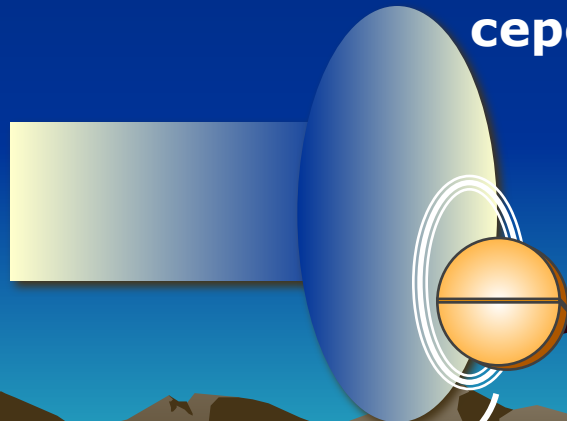
Ферментный насос для обратного захвата норадреналина

норадреналин



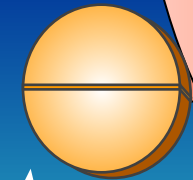
Серотониновый рецептор 2A

серотонин



Тразодон блокирует обратный захват серотонина

Тразодон блокирует серотониновый рецептор 1A



Механизм действия антидепрессантов

- Повышение содержания нейромедиаторов (норадреналина, серотонина, дофамина) в синаптической щели за счет блокады их обратного захвата - ТЦА
- Блокада метаболических путей разрушения нейромедиаторов – ингибиторы МАО
- Блокада обратного захвата преимущественно норадреналина – вторичные амины
- Блокада обратного захвата норадреналина и серотонина – третичные амины
- Блокада обратного захвата серотонина – СИОЗС
- Блокада рецепторов постсинаптической мембраны
- Блокада М-холинорецепторов и Н1-гистаминовых рецепторов

Механизм действия антидепрессантов (2)

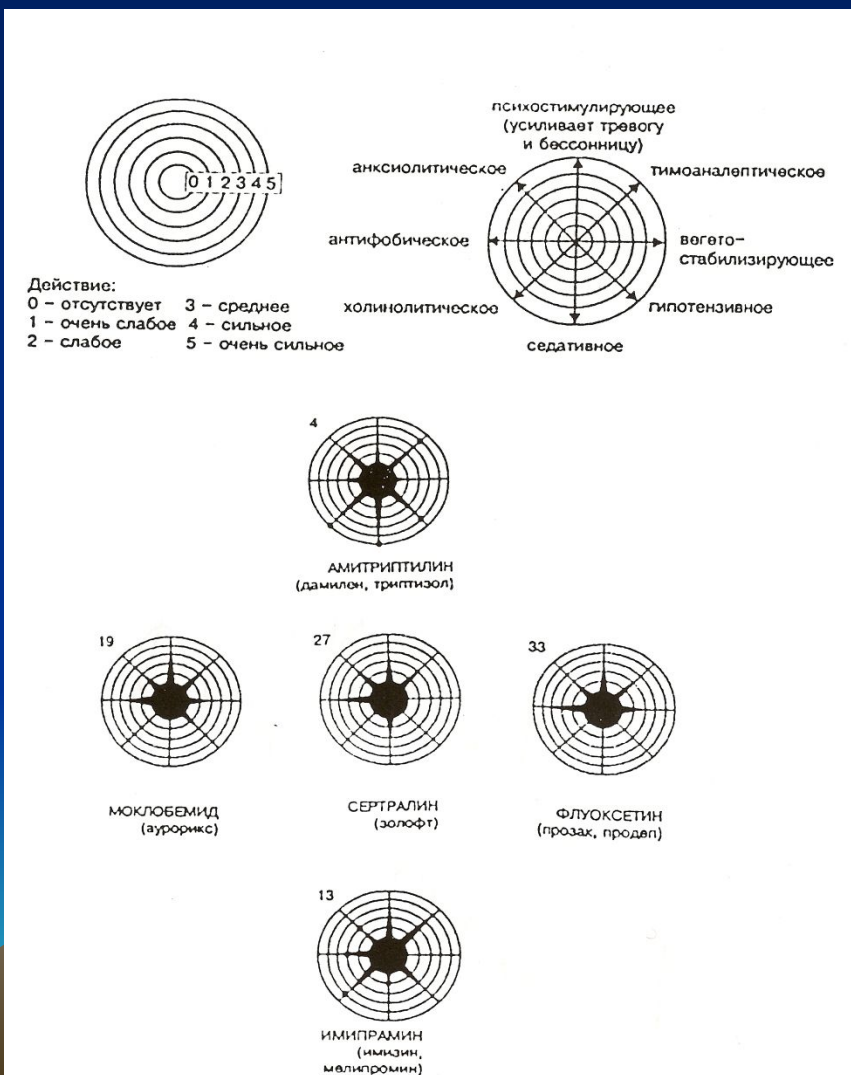
- Возможность связывания с опиоидными рецепторами – анальгезирующий эффект
- Уменьшение плотности β -адренорецепторов и снижение содержания внутриклеточного цАМФ – почти все АД в эксперименте
- ТЦА вызывают гиперчувствительность α_1 -адренорецепторов (или увеличивают их плотность) и снижают чувствительность (или уменьшают плотность) ГАМКв-, α_2 -адренорецепторов и серотониновых 5-HT₂-рецепторов в коре головного мозга
- ТЦА вызывают гипочувствительность дофаминовых рецепторов, увеличивают плотность, но снижают чувствительность серотониновых 5-HT_{1a}-рецепторов в лимбической системе

Механизм действия антидепрессантов

Выводы

- Тимоаналептический эффект любого антидепрессанта, особенно при длительном применении, реализуется посредством комплексного воздействия на большинство нейромедиаторных и рецепторных систем мозга, что способствует устойчивому повышению уровня НА и/или 5-НТ в ЦНС (Nutt, 2002)
- Стимуляция одной из нейромедиаторных систем приводит к быстрым или отдаленным по времени изменениям в другой.
- Индивидуальный спектр психотропного, нейротропного и соматотропного эффектов антидепрессанта зависит от его преимущественного действия на ту или иную систему и силы этого действия.

Спектр психотропной, нейротропной и соматотропной активности антидепрессантов



- Тимоаналептическая
- Психостимулирующая
- Вегето-стабилизирующая
- Гипотензивная
- Седативная
- Холинолитическая
- Антифобическая
- Анксиолитическая
- Активность

АНТИДЕПРЕССАНТЫ И ТЕЧЕНИЕ ИБС

Не влияют:

- тианептин
- циталопрам и др.
СИОЗС
- моклобемид
- тразодон
- миртазапин

Утяжеляют:

- амитриптилин,
доксепин
- мапротилин

АНТИДЕПРЕССАНТЫ И АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Не влияют:

- тианептин
- циталопрам и др.
СИОЗС
- миртазапин

Влияют:

- амитриптилин и др.
ТЦА
- венлафаксин
- моклобемид
- мапротилин
- миансерин

АНТИДЕПРЕССАНТЫ И СОКРАТИМОСТЬ МИОКАРДА

Не влияют:

- пароксетин и др.
СИОЗС
- тразодон
- миансерин
- тианептин
- миртазапин
- моклобемид

Снижают:

- амитриптилин и др.
ТЦА

АНТИДЕПРЕССАНТЫ И НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

Не вызывают

- тианептин
- пароксетин
- моклобемид
- тразодон
- циталопрам
- миртазапин

Вызывают

- amitриптилин и др. ТЦА
- венлафаксин
- мапротилин
- флуоксетин
- флувоксамин

АНТИДЕПРЕССАНТЫ И ПРОВОДЯЩАЯ СИСТЕМА СЕРДЦА

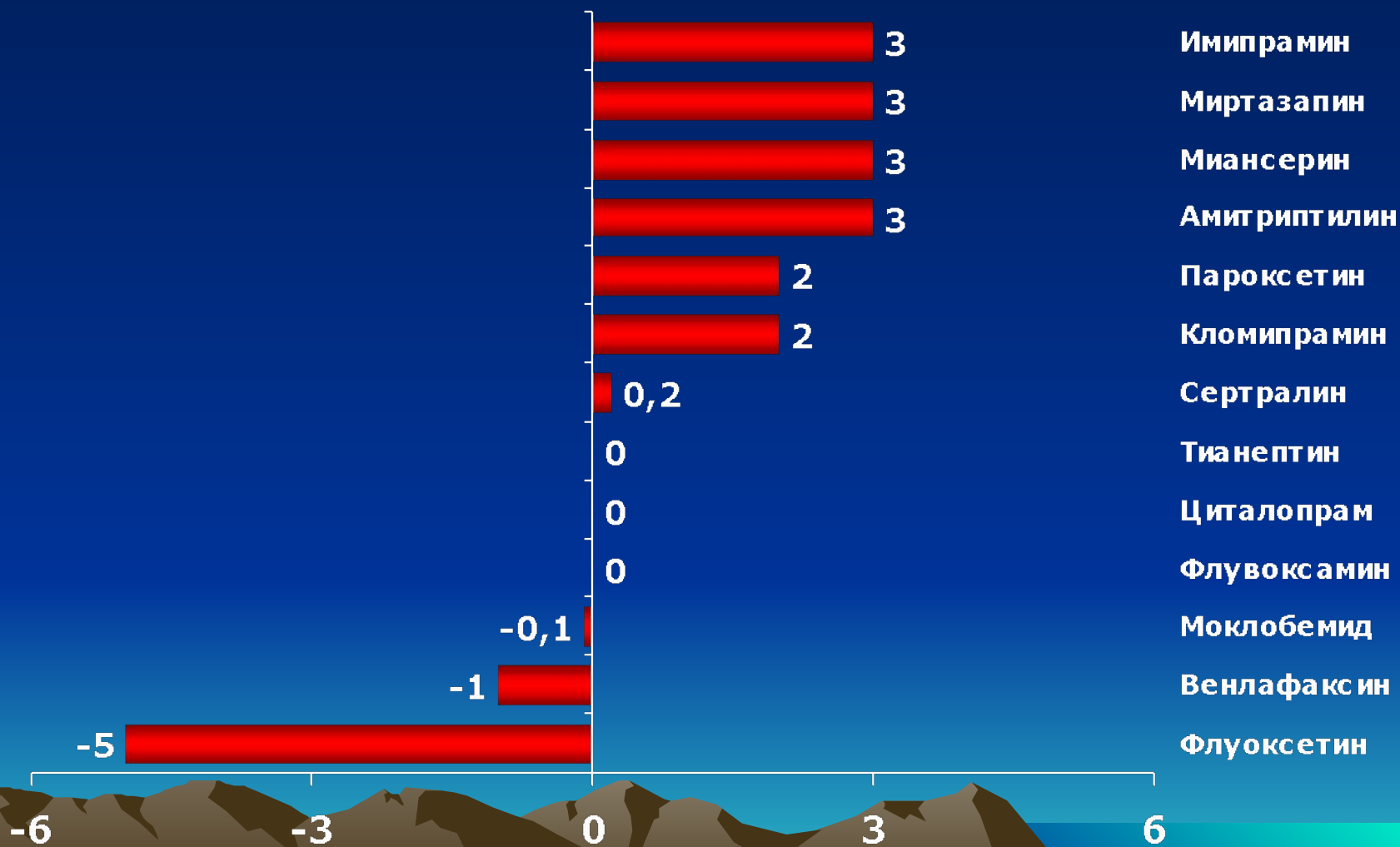
Не влияют:

- Тианептин
- циталопрам и др. СИОЗС
- миртазапин

Нарушают проводимость

- amitриптилин и др. ТЦА
- мапротилин
- венлафаксин?
- тразодон?

ИЗМЕНЕНИЯ ВЕСА ТЕЛА (В КГ) ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ (6 МЕСЯЦЕВ) ЛЕЧЕНИИ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ



НЕЙРОМЕДИАТОРНОЕ «ОБЕСПЕЧЕНИЕ» ПОЛОВЫХ ФУНКЦИЙ (ПО S.M. STANL, 2000)

дофамин



окись азота,
ацетилхолин



норадреналин



либидо,
влечение,
удовлетворение

возбуждение,
эрекция,
лубрикация

оргазм,
эякуляция



пролактин



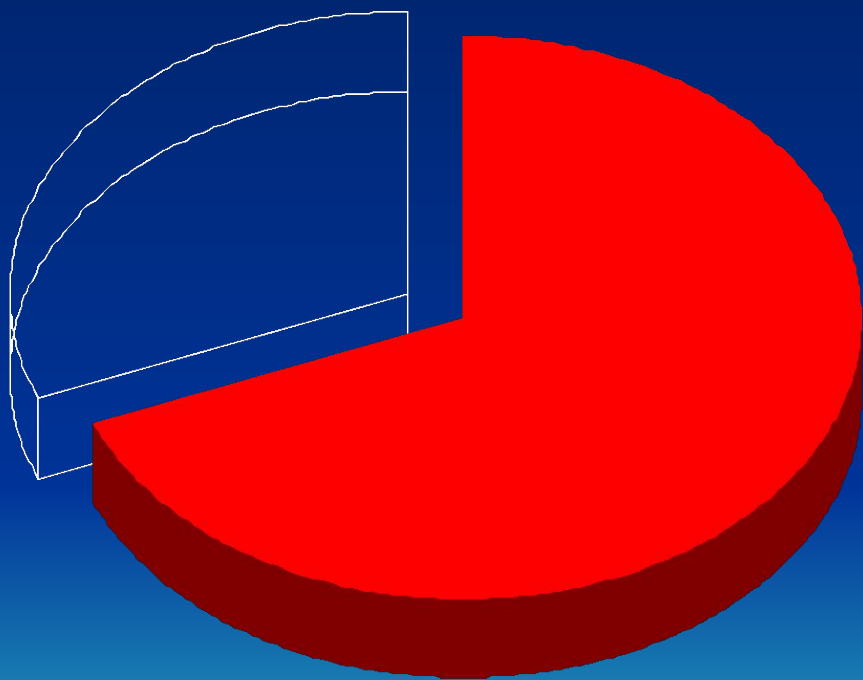
ингибиторы син-
теза окиси азота,
холинолитики



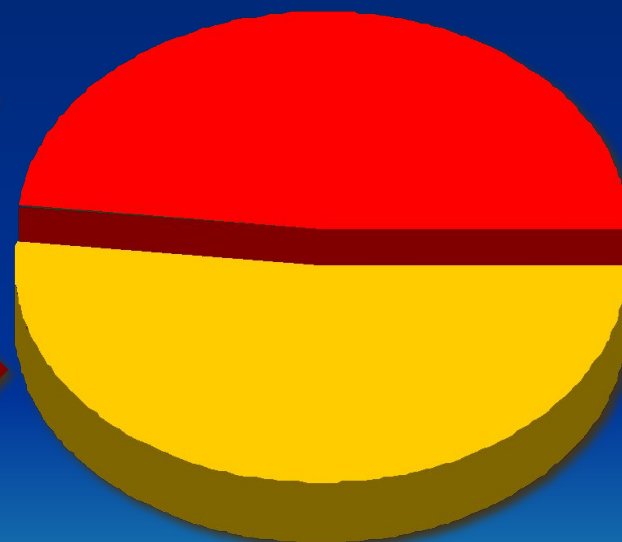
серотонин
(рецепторы 2A)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ (%) ПОЛОВОЙ ДИСФУНКЦИИ И ЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ У 4557 БОЛЬНЫХ ДЕПРЕССИЕЙ

Выявлена половая дисфункция функций – 68,9%



При активном расспросе – 48,3%



По жалобам – 51,7%

БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ

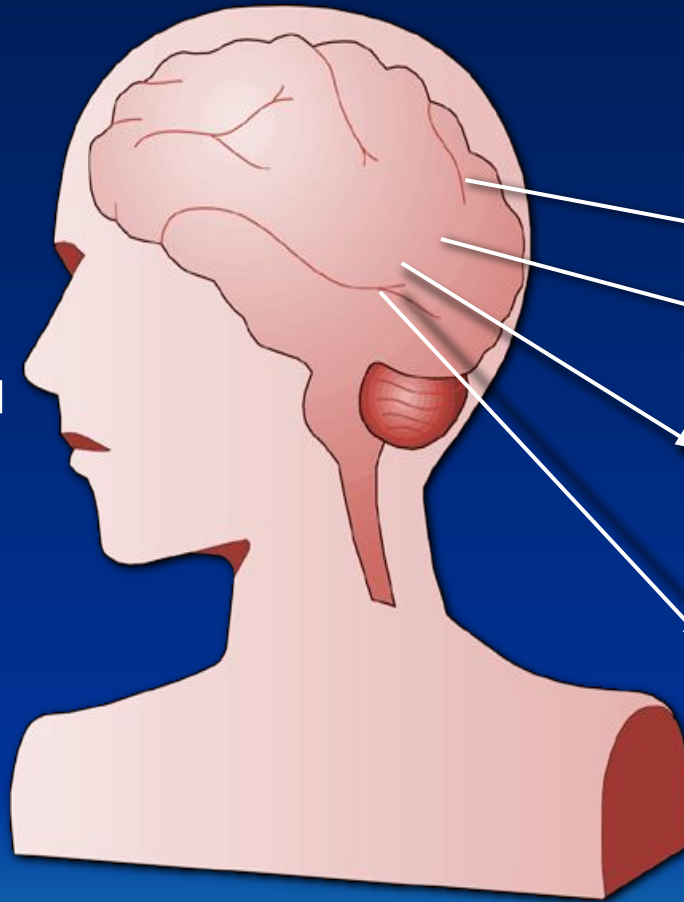
СТЕПЕНЬ БЕЗОПАСНОСТИ	ЧИСЛО ЛЕТАЛЬНЫХ СЛУЧАЕВ В ПЕРЕСЧЕТЕ НА 1 МИЛЛИОН	ПРЕПАРАТЫ
ОТНОСИТЕЛЬНО БЕЗОПАСНЫ	< 10	КОАКСИЛ флуоксетин флувоксамин сертралин пароксетин миансерин
ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫ	10 - 20	кломипрамин мапротилин тразодон
ОПАСНЫ	20 - 40	имипрамин фенелзин
ОЧЕНЬ ОПАСНЫ	> 40	амитриптилин транилципрамин

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КОАКСИЛА

Усиливает
обратный захват
серотонина

Увеличивает объем
гиппокампа

Ускоряет
восстановление
апикальных
дендритов
пирамидальных
клеток



↓ депрессия

↓ тревога

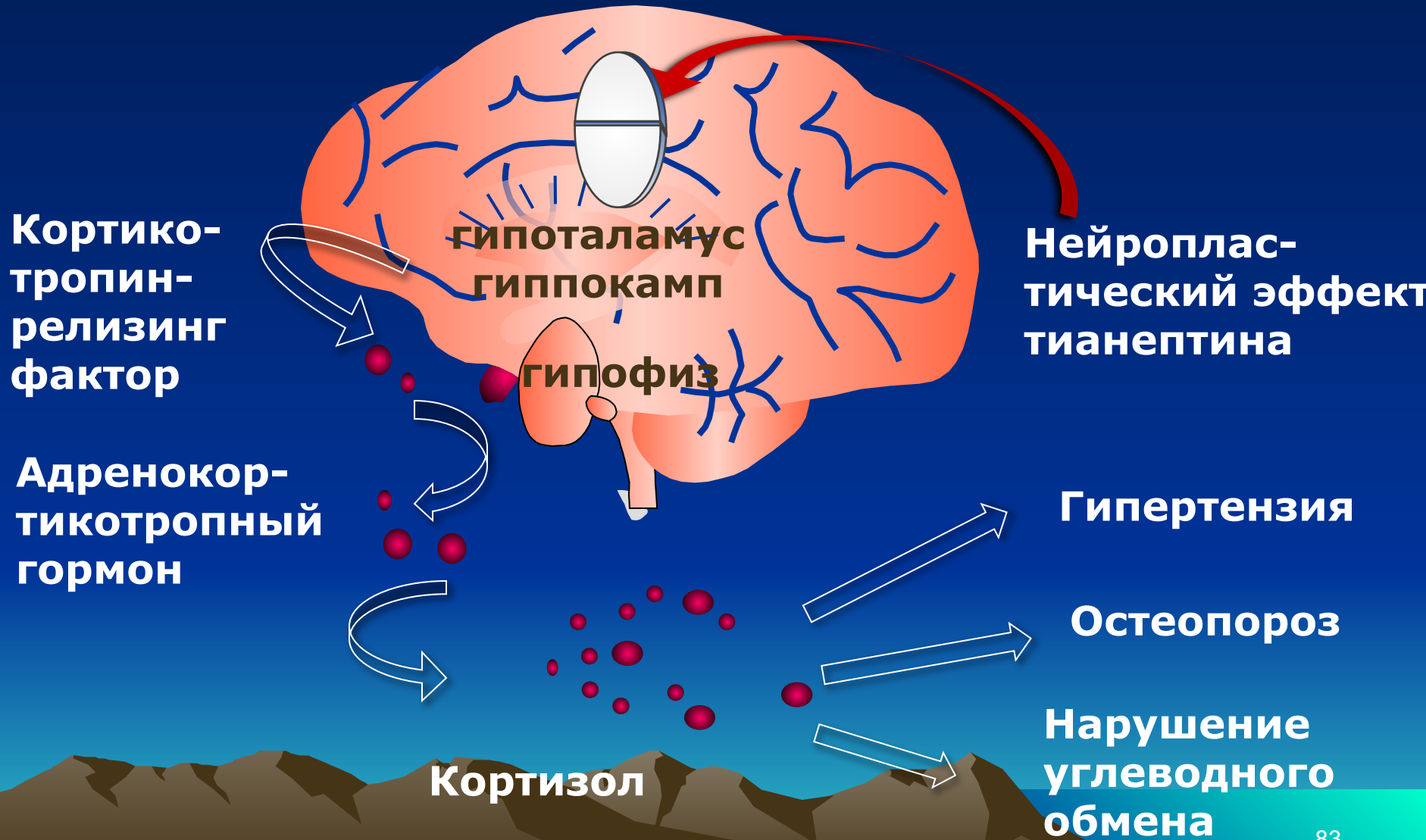
↑ устойчивость
к стрессу

↑ когнитивные
функции

СТРЕСС, ДЕПРЕССИЯ И ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ СИСТЕМА



СТРЕСС, ДЕПРЕССИЯ, ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ СИСТЕМА И ТИАНЕПТИН



Фармакокинетика антидепрессантов

- ТЦА при пероральном приеме быстро всасываются и распределяются по всему организму
- Около 50% введенной дозы элиминируется в среднем за 2 сут преимущественно почками, остальная часть связывается с белками крови и полностью выводится лишь через 2 недели
- Метаболизм большинства АД - путем гидроксилирования изоферментом цитохрома CYP 2D6, активность которого может генетически варьировать
- Многие метаболиты активны и играют более значительную роль, чем основной препарат ($T_{1/2}$ норфлуоксетина $\gg T_{1/2}$ флуоксетина)
- $T_{1/2}$ широко варьирует, например, у имипрамина и флувоксамина 15 ч, сертралина – 25 ч, флуоксетина – 60 ч (а его метаболита норфлуоксетина – 300 ч)

Фармакокинетика антидепрессантов (2)

- У многих ТЦА – линейная зависимость между их содержанием в плазме крови и клинической эффективностью
- У большинства антидепрессантов, в т.ч. последнего поколения, четкой связи между эффектом и концентрацией в плазме крови не обнаружено.
- Серотонинергические антидепрессанты независимо от концентрации часто оказываются более эффективными при назначении в низких дозах

Показания для проведения тимоаналептической терапии

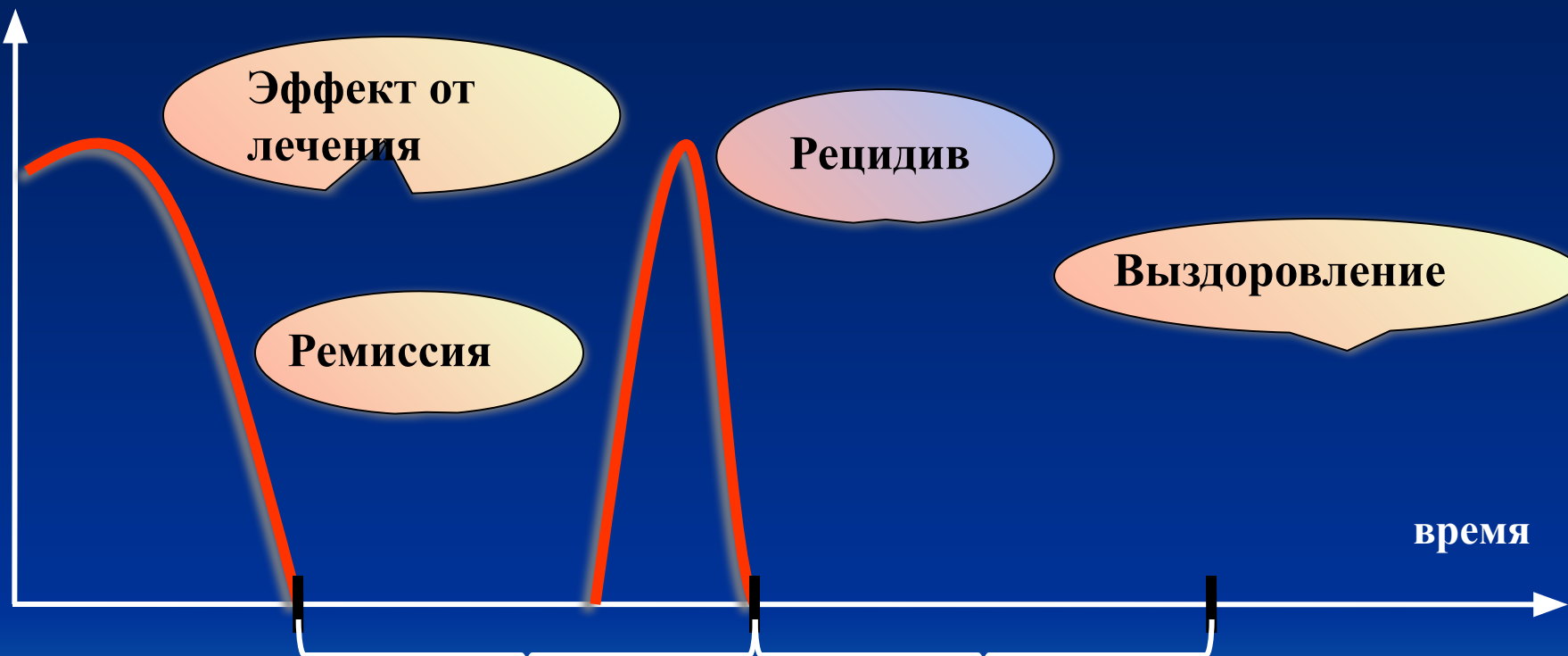
- Любые депрессивные расстройства
- Обсессивно-фобические расстройства
- Панические атаки и другие тревожные симптомы
- Ряд психосоматических заболеваний (*синдром раздраженного толстого кишечника, пептическая язва, бронхиальная астма, нейродермиты и др. кожные болезни*)
- Нервная анорексия или булимия
- Нарколепсия, алкоголизм и др. токсикомании
- Разнообразные болевые синдромы, мигрень
- Вегето-диэнцефальные кризы
- Синдром хронической усталости
- Гиперкинетические нарушения у детей
- Энурез
- Нарушения сна

Противопоказания к назначению антидепрессантов

- Психомоторное возбуждение
- Судорожные припадки
- Спутанность сознания
- Заболевания печени и почек в стадии декомпенсации
- Стойкая артериальная гипотензия
- Нарушения кровообращения
- Беременность
- Индивидуальная непереносимость

ЛЕЧЕНИЕ ДЕПРЕССИЙ

Тяжесть депрессии



Эффект от лечения

Рецидив

Ремиссия

Выздоровление

время

6 месяцев

6 месяцев

Купирующая
терапии

Поддерживающая
терапия

Профилактическая
терапия?

ТРИ ФАЗЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИЙ

Купирующая терапия

- редуцирует симптомы
- продолжается до наступления ремиссии

Поддерживающая терапия

- снижает риск рецидивов
- продолжается 4 - 9 месяцев после наступления ремиссии

Профилактическая терапия

- редуцирует риск повторных эпизодов
- продолжается неопределенно долго

ЧТО НЕОБХОДИМО ОБЪЯСНИТЬ ПАЦИЕНТУ?

- ➔ Депрессия – это болезнь, а не слабость характера
- ➔ Депрессия более распространена, чем принято считать
- ➔ Депрессия ухудшает все виды деятельности – труд, сон, аппетит, секс, отношения между людьми, способность справляться с трудностями
- ➔ Причина депрессии – недостаток химических веществ в клетках мозга, поэтому медикаментозное лечение необходимо
- ➔ Антидепрессанты не вызывают зависимость и привыкание
- ➔ Эффективность антидепрессантов достигает 80%
- ➔ Эффективное лечение облегчит течение соматического заболевания и значительно повысит качество жизни

Недостатки «классических» антидепрессантов (ТЦА и тетрациклических)

- Длительный латентный период
- Выраженные нежелательные эффекты
- Кардиотоксичность
- Летальность в мегадозах
- Снижение порога эпилептичности
- Увеличение массы тела
- Титрация доз
- Формирование резистентных депрессий
- Высокий риск лекарственных взаимодействий
- Плохое согласие на лечение (прекращение терапии, рецидивы)

Нежелательные эффекты антидепрессантов в больших дозах

- Миоклонические судороги
- Психомоторное возбуждение (ажитация, делирий)
- Спутанность сознания, кома
- Метаболический ацидоз
- Гиперпирексия
- Паралитическая непроходимость кишечника
- Угнетение дыхания
- Кардиоваскулярные нарушения (гипотензия, аритмия)

Преимущества СИОЗС

- Мощность, сравнимая с «классическими» антидепрессантами
- Отсутствие холинолитических побочных явлений
- Отсутствие кардиотоксичности
- Отсутствие седации
- Безопасность мегадоз
- Отсутствие увеличения веса тела
- Не снижают порог эпилептичности
- Отсутствие титрации доз

Нежелательные эффекты СИОЗС

- Гастроэнтерологические дозозависимые: тошнота, рвота, диспепсия, боли в животе, диарея, запоры
- Анорексия с потерей массы тела (исключение для циталопрама - повышение аппетита и прибавка веса)
- Реакции гиперчувствительности
- Сухость во рту
- Нервозность, тревога, головная боль, бессонница, тремор, головокружение, астения, слабость, потливость, судороги
- Сексуальные расстройства (замедление эякуляции)
- Гипонатриемия
- Пурпура
- Двигательные расстройства и дискинезии

Недостатки атипичных антидепрессантов (СИОЗС, ССОЗС и др.)

- Менее мощные, чем «классические» антидепрессанты
- Менее эффективны при терапии глубоких депрессий

Нежелательные эффекты ИМАО

- Холинолитические
- Сердечно-сосудистые (ортостатическая гипотензия, тахикардия)
- Печеночные (желтуха, гепатит)
- Со стороны ЦНС (стимуляция, атаксия, тремор, неусидчивость, дневная сонливость)
- Гипертонический криз (головные боли, светобоязнь, тошнота, рвота, кома)

«Сырный» синдром при действии ИМАО связан:

- С угнетением МАО-А в центральных и периферических адренергических синапсах
- С угнетением МАО-Б стенок кишечника
- С угнетением дезинтоксикационной функции печени

Преимущества НаССА

- Антидепрессивное действие сравнимо с таковым у ТЦА и, возможно, выше, чем у СИОЗС, при лечении выраженной депрессии
- Побочные эффекты менее выражены, чем у ТЦА и тетрациклических антидепрессантов
- Метаболизм не цитохромной системой печени СYP, а путем связывания с глюкуроновой кислотой – меньше лекарственных взаимодействий и возможность применения при сниженной функции печени, в том числе и у пожилых
- Рекомендуются для лечения больных депрессией, резистентных к антидепрессантам других групп

Выводы:

- Каждая группа антидепрессантов имеет определенную **терапевтическую нишу** (например, при меланхолических депрессиях более эффективны ТЦА и НаССА, при дистимиях и апатических депрессиях – СИОЗС и ИМАО и т.д.)
- Для **амбулаторного** ведения больных по соотношению **эффективность-безопасность** более приемлемы СИОЗС и атипичные АД, по **удобству применения** – препараты однократного приема в сутки
- Антидепрессанты последнего поколения по соотношению эффективности-безопасности-удобству применения должны более широко применяться в **общемедицинской практике**, а не только в психиатрии и неврологии

***«Нельзя врачевать тело,
не врачуя души»***

Сократ

