



Слайд-лекция №12

1. Нейролептики
2. Транквилизаторы
3. Седативные
4. Соли лития

Таблица 3. Клиническая классификация психотропных средств

Классы	Подгруппы	Препараты	
Психолептики	Антипсихотики (нейролептики)	С преимущественно седативным действием	Хлорпромазин, левомепромазин, перициазин, хлорпротиксен, промазин и др.
		С мощным антипсихотическим (инцизивным) действием	Тиопроперазин, зуклопентиксол, трифлуоперадол, дроперидол, пипотиазин, галоперидол, трифлуоперазин и др.
		С преимущественно стимулирующим (дезингибирующим) действием	Сульпирид, амисульприд, карбидин, пимозид, метофеназин и др.
		Атипичные антипсихотики	Клозапин, кветиапин, оланзапин, рисперидон, сертиндол.
Анксиолитики (транквилизаторы)		Бензодиазепины (диазепам, нитразепам, медазепам, феназепам и др.), гидроксизин, буспирон и др.	
Психоаналептики	Антидепрессанты (тимоаналептики)	С преимущественно седативным действием	Тримипрамин, амитриптилин, доксепин, тразодон, миансерин, мirtазапин, флувоксамин и др.
		Сбалансированного действия	Мапротилин, досулепин, пиразидол, кломипрамин, сертралин, пароксетин, циталопрам и др.
		С преимущественно стимулирующим действием	Ингибиторы MAO (ниаламид, моклобемид и др.), ребоксетин, флуоксетин, дезипрамин, милнаципрам, имипрамин и др.
	Психостимуляторы (психотоники)		Амфетамины (фенамин и др.), сиднонимины (сиднофен, мезокарб), меридил, метилфенидат, кофеин и др.
	Нейрометаболические стимуляторы (ноотропы)	С седативными свойствами	Фенибут, пикамилон, пантогам, мексидол
С психостимулирующими свойствами	Ацефен, пиридитол, пирацетам, бемитил, аминалон, фенотропил		
Психодизлептики		Амид лизергиновой кислоты, псилосцибин, мескалин и др.	
Тимоизолептики (нормотимики)		Соли лития, соли вальпроевой кислоты, карбамазепин, ламотриджин, топирамат, блокаторы кальциевых каналов.	

- **Нейролептические средства** (они же нейроплегики, *plege* - удар); *самым распространенным является термин «Антипсихотические средства», то есть применяемые для лечения психозов и других психических расстройств*

История нейролептиков

- Начало 50-х - синтез и последующее изучение аминазина - открытие психофармакологической эры в лечении психических заболеваний
- 1958 - появление галлорепидола
- 1966 - сульпирид (эглонил)
- 1968 - клозапин
- 80-90-е г.г. атипичные нейролептики

Классификация по химическому строению

- **Производные фенотиазина**

- * алимемазин
- * гидроксизин
- * левомепромазин (тизерцин)
- * метофеназат
- * перициазин (неулептил)
- * пипотиазин
- * пипотиазин пальмитат
- * прометазин
- * прохлорперазин
- * тиопроперазин
- * тиоридазин (сонапакс)
- * трифлуоперазин (трифтазин)
- * флуфеназин (фторфеназин)
- * флуфеназин деканоат
- * хлорпромазин (аминазин)

Классификация по химическому строению

- **Производные бутирофенона**
- * бенперидол
- * галоперидол
- * галоперидол деканоат
- * дроперидол
- дроперидол
- * пенфлуридол
- * пимозид
- * трифлуперидол
- * флуспирилен

Классификация по химическому строению

- Производные тиоксантена

- Бензамиды

- хлорпротексен

- * **сульпирид** (эглонил)

- * сультоприд

- * тиаприд



Классификация по химическому строению

- Препараты бензодиазепинового ряда



- *клозапин (лепонекс)
- * оланзапин (зипрекс)

Классификация по химическому строению

- Прочие препараты
 - * локсапин
 - * резерпин
 - * **рисперидон** (рисполепт)
 - * тофизопам
 - * **Кветиаптин** (сероквель)



Сероквель
кветиапин

Классификация по химическому строению

- Комбинированные препараты
- * трифлуоперазин + бензгексол

Классификация по химическому строению

- **Дополнительные сведения о нейролептиках:**
 - препараты с выраженной противорвотной активностью
 - * галоперидол
 - * метофеназат
 - * перфеназин
 - * прохлорперазин
 - * трифлуоперазин
 - * трифлуперидол

Основные группы нейролептиков

Группа 1.

- Хлорпромазин (**Аминазин**) (chlorpromazine),
- метотремепразин (methotrimeprazine)
- промазин (promazine). Для этих препаратов характерны выраженное седативное действие, а также умеренно выраженные антимускариновые и экстрапирамидные побочные эффекты.

Группа 2.

- Перициазин (**Неулептил**) (pericyazine),
- пипотиазин (pipothiazine)
- тиоридазин (**Сонапакс**) (thioridazine). Эти препараты оказывает умеренно выраженное седативное действие, вызывают выраженные антимускариновые и менее выраженные экстрапирамидные побочные эффекты по сравнению с препаратами групп 1 и 3.

Группа 3.

- Флуфеназин (**Фторфеназин**) (fluphenazine),
- перфеназин (perphenazine),
- прохлорперазин (prochlorperazine)
- трифлуоперазин (trifluoperazine), для которых характерны менее выраженное седативное действие, менее выраженные антимускариновые, но более выраженные экстрапирамидные побочные эффекты, чем для препаратов групп 1 и 2.

Препараты других химических групп

Препараты других химических групп напоминают производные фенотиазина группы 3.

К ним относятся:

- бутирофеноны (бенперидол, дроперидол и галоперидол);
- дифенилбутилпиперидины (пимозид);
- тиоксантены (флупентиксол и цуклопентиксол);
- замещенные бензамиды (сульпирид);
- окспетрин;
- локсапин.

АТИПИЧНЫЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ

- Клозапин (лепонекс, азалептин)
- Рисперидон (рисполепт)
- Оланзапин (зипрекс)
- Кветиаптин (сероквель)

Механизм антипсихотического действия нейролептиков

- **Блокада D2 рецепторов ответственна за:**

- развитие антипсихотического
- вторичного седативного эффектов
- экстрапирамидных побочных явлений
- анальгезирующее
- антиэметическое (противорвотное)
- снижение содержания гормона роста и пролактина

- **Блокада D3 вызывает:**

- развитие стимулирующего (дезингибирующего) эффекта нейролептиков

Механизм антипсихотического действия нейролептиков

- Блокада серотониновых

- 5HT_{1a}

- стимулирующий (агонистический) эффект

- 5HT_{2a}

- редукция негативной симптоматики,
- улучшение когнитивных функций,
- регуляция сна за счет увеличения медленноволновой фазы,
- угнетение агрессивности,
- ослабление депрессивной симптоматики,
- антимигренозное действие,
- снижение риска экстрапирамидных побочных эффектов.

- 5HT_{2c}

- анксиолитический эффект,
- усиление аппетита,
- уменьшение пролактиновой реакции.

- 5HT₃

- - уменьшение тошноты и рвоты,
- усиление антипсихотического и анксиолитического действия.

Механизм антипсихотического действия нейролептиков

• Блокада M1 холинорецепторов

- коррегирующее влияние на экстрапирамидные побочные явления

– Высокую тропность к мускариновым рецепторам имеют:

- Тиоридазин (меллерил, сонапакс)
- Хлорпротиксен (трускал)
- клозапин (лепонекс)
- оланзапин (зипрекса)

• Сильное холинергическое влияние может вызывать ухудшение когнитивных функций, в том числе мнестические расстройства, а также периферические побочные эффекты (синусовая тахикардия, сухость слизистых, нарушение аккомодации зрения, запоры, задержка мочи и т.д.)

Механизм антипсихотического действия нейролептиков

- Блокирующее действие на H1 гистаминовые рецепторы:
 - седативный эффект
 - увеличение аппетита
 - антиаллергическое действие
- Высокой антигистаминной активностью обладают:
 - алимемазин (терален)
 - прометазин (фенерган)

Механизм антипсихотического действия нейролептиков

- Блокада центральных периферических альфа1 и альфа 2 адренорецепторов:
 - выраженный седативный эффект
 - гипотензивное действие
 - нейровегетативные побочные эффекты (тахикардия, головокружение)
- Выраженными антиадренергическими свойствами обладают:
 - хлорпромазин
 - хлорпротексен

Определяющие параметры спектра клинической активности нейролептиков

1. Глобальное антипсихотическое или «инцизивное» действие

– общая способность препарата недифференцированно равномерно редуцировать различные проявления психоза.

2. Первичное седативное (затормаживающее) действие, необходимое для быстрого купирования галлюцинаторно-бредового или маниакального возбуждения)

3. Избирательное или селективное антипсихотическое действие, связано с преимущественным воздействием на отдельные симптомы, мишени состояния (бред, галлюцинации и т.д.)

4. Активирующее (растормаживающее) антипсихотическое действие

5. Депрессогенное действие – способность вызывать специфические депрессии.

6. Нейротропное действие связано с дофаминоблокирующим влиянием на экстрапирамидную нервную систему. Нейротропный эффект минимален у атипичных нейролептиков.

7. Соматотропное действие обнаруживается в нейровегетативных и эндокринных побочных эффектах

Биполярная классификация нейролептиков

- Глобальный антипсихотический эффект
 - тизерцин
 - аминазин
 - пропазин
 - лепонекс
 - неуплептил
- Первичный седативный эффект
 - сультоприд
 - триседил
 - мажептил
 - пипортил
 - галлоперидол

Клиническое применение

3 этапа антипсихотической терапии

- 1. Купирующая терапия
- 2. Долечивающая или стабилизирующая терапия
- 3. Противорецидивная терапия

Купирующая терапия

- Наиболее устоявшаяся комбинация:
- галоперидол + левомепромазин
- хлорпротексен
- аминазин
- Почти у 75% через 6 недель психотическая симптоматия полностью редуцируется

Стабилизирующая антипсихотическая терапия

- Обычная схема предусматривает уменьшение максимальной дозы вдвое каждые 3 месяца после установившейся клинической ремиссии.
- Использование пролонгированных форм нейролептиков
- Использование нового поколения (дофамино-серотониновых антагонистов)
 - клозапин
 - рисперидон
 - оланзапин
 - кветиапин

Применение нейролептиков:

- 1. Для лечения различных форм шизофрении, психозов.
- 2. В анестезиологической практике для потенцирования действия наркозных, снотворных, болеутоляющих средств.
- 3. При абстинентном синдроме у алкоголиков.
- 4. Как противорвотные, проивоикотные средства (аминазин, галоперидол, этаперазин).
- 5. Для создания искусственной гипотермии (при операциях на сердце, мозге).
- 6. Для купирования гипертонических кризов (дроперидол) и лечения гипертонической болезни (резерпин).
- 7. При невралгии тройничного нерва (левомепромазин).

Осложнения

- Экстрапирамидные расстройства (синдром паркинсонизма)
- снижение артериального давления
- депрессия
- эндокринные нарушения
- ожирение
- контактный дерматит
- ретинопатии

Левомепромазин (тизерцин)

- Левомепромазин (тизерцин) близок по эффектам к аминазину, но обладает мощным анальгетическим и антигистаминным действием. Препарат применяют при невралгии тройничного нерва и неврите лицевого нерва.

Трифлуоперазин (трифтазин)

- Трифлуоперазин (трифтазин) сильнее аминазина по антипсихотическому эффекту, но у него менее выражены адренолитические свойства и отсутствует способность, присущая аминазину, вызывать скованность и оглушенность.

Перициазин (неулептил)

- Перициазин (неулептил) обладает мягким успокаивающим действием, снижает конфликтность, злобность, агрессивность, нормализует поведенческие реакции ("корректор поведения").

Хлорпротексен

- Хлорпротексен (производное тиоксанта) сочетает успокаивающее и антипсихотическое действие с умеренным антидепрессивным эффектом. Редко вызывает экстрапирамидные расстройства.

Галоперидол

- **Галоперидол** (производное бутирофенона) - один из самых активных нейролептиков, обладает выраженным **антипсихотическим** действием, в 50 раз сильнее аминазина по **противорвотному** эффекту. Часто приводит к экстрапирамидным нарушениям (повышение мышечного напряжения, тремор).

Дроперидол

- Дроперидол оказывает быстрое, сильное, но кратковременное действие, обладает выраженным болеутоляющим, противошоковым, противорвотным и антиаритмическим эффектами. Применяется в анестезиологической практике с фентанилом (нейролептанальгезия). Иногда используется для купирования гипертонических кризов.

Сульпирид (Эглонил)

- Сульпирид оказывает "регулирующее" действие: сочетает умеренную нейролептическую активность с антидепрессантными свойствами и слабым успокаивающим эффектом, однако при наличии у больных вялости и заторможенности, напротив, вызывает мягкую стимуляцию.

- **Транквилизаторы** (от лат. *tranquillus* - спокойный) - вещества, применяемые для лечения пограничных состояний, **неврозов, уменьшающих страх, тревогу напряжение**, в настоящее время их называют **анксиолитиками** (*anxius* - тревожный, охваченный страхом; *lysis* - растворение), иногда **атарактики** (*ataraxia* - спокойствие духа, невозмутимость), **антиневротические средства**.

Дополнительные эффекты транквилизаторов

- Как правило, обладают:
 - центральным миорелаксантным
 - противосудорожным эффектами.
- В отличие от нейролептиков:
 - не имеют антипсихотической активности,
 - практически не влияют на вегетативную нервную систему (кроме амизила),
 - не дают экстрапирамидных расстройств.

Классификация

- **Препараты**

бензо-

диазепинового

ряда

- алпразолам
- * бромазепам
- * **диазепам** (сибазон, седуксен, реланиум)
- * дикалий клоразепат
- * клобазам
- * лоразепам
- * **медазепам** (мезапам, рудотель)
- * **оксазепам** (нозепам, тазепам)
- * празепам
- * темазепам
- * тофизопам
- * **феназепам**
- * **хлордиазепоксид** (элениум)
- эстазолам

Классификация

- **Производное
карбамата**

- мепробамат

Классификация

- **Препараты разных групп**
- *бензоклидин (оксилидин)
 - * гидроксизин
 - * лонетил
 - *мебикар
 - * триметозин
 - *фенибут

Классификация

- **Комбинированные препараты**
- * хлордиазепоксид
+ амитриптилин
- * хлордиазепоксид
+ клидиния бромид
- * хлордиазепоксид
+ клидиния хлорид
- * экстракт из
корней растения
кава-кава

Классификация по клиническим эффектам

Транквилизаторы с тимоаналептическим действием:

* алпразолам (кассадан)

* бензоклидин

«Дневные» транквилизаторы:

* медазепам (рудотель)

* тофизопам (грандоксин)

* триметозин

Препарат с транквилизирующей и антидепрессивной активностью:

* опипрамом

Транквилизаторы с тимоаналептическим действием:

- *алпразолам (кассадан)



Механизм действия транквилизаторов

- Основной механизм действия - взаимодействие с бензодиазепиновыми рецепторами, которые в свою очередь сопряжены с ГАМК-рецепторами.
- Выделено несколько типов бензодиазепиновых рецепторов, поэтому бензодиазепины обладают разносторонней активностью:
- **анксиолитической**
- **седативной**
- **гипнотической**
- **миорелаксантной**
- **противосудорожной**

Анксиолитическое действие

- **Анксиолитическое действие** связано в основном с влиянием препаратов на бензодиазепиновые рецепторы миндалевидного комплекса лимбической системы.
- Этот эффект присущ всем препаратам, но особенно - феназепаму, диазепаму (сибазон, седуксен), хлордиазепоксиду (хлозепид, элениум).

Седативный (успокаивающий) эффект

- Седативный (успокаивающий) эффект связан с действием препаратов на другой тип бензодиазепиновых рецепторов, локализованных в ретикулярной формации ствола мозга, неспецифических ядрах таламуса.
- Наиболее выражен этот эффект у феназепама, диазепама, лоразепама, но мало проявляется у мезапама, мидазолама.
- Седация усиливается с увеличением дозы препаратов и при длительном лечении

Противосудорожный эффект

- Тип рецепторов, локализованных в гиппокампе, обеспечивает **противосудорожный эффект бензодиазепинов**.
- Диазепам, клоназепам, нитразепам являются ведущими средствами противосудорожной терапии.

Миорелаксантные свойства

- Через свои рецепторы вставочных нейронов спинного мозга бензодиазепины снижают тонус скелетной мускулатуры, их относят к **центральным миорелаксантам**
- Умеренное миорелаксантное действие бензодиазепинов является положительным свойством, так как снижает настороженность, тревогу, помогает снять нервное беспокойство, как правило, сопровождающееся мышечным напряжением.
- Миорелаксация хорошо выражена у диазепама (сибазона, седуксена), слабо проявляется у оксазепама, медазепама.

Гипнотический эффект

- Гипнотический эффект обуславливает быстрое наступление сна, увеличивает его продолжительность и удлиняет действие средств, угнетающих центральную нервную систему.
- Наиболее выраженным снотворным эффектом обладают нитразепам, диазепам, феназепам.

Применение транквилизаторов:

1) **Неврозы и неврозоподобные состояния**, психосоматические нарушения (при гипертонической болезни, стенокардии, аритмиях, язвенной болезни, кожных заболеваниях), сопровождающиеся раздражительностью, зудом и т.д.;

2) **премедикация и атаральгезия** (в сочетании с наркотическими анальгетиками и другими средствами) в анестезиологии;

3) **предупреждение и снятие судорожного статуса** - диазепам, клоназепам, феназепам, нитразепам;

4) **спастические состояния скелетной мускулатуры** (при поражениях головного и спинного мозга), гиперкинезиях;

5) **абстиненция** при алкоголизме и наркомании.

Фармакокинетика

- Диазепам (сибазон, седуксен), хлордиазепоксид (хлозепид, элениум) имеют высокую растворимость в жирах, поэтому быстро и хорошо всасываются
- оксазепама (нозепам, тазепам) - малорастворимы в жирах.
- Большинство транквилизаторов, разрушаясь (окисляясь) в печени, образуют активные метаболиты (десметил-дiazепам), циркулирующий в организме более 65 ч.

Лекарственная зависимость

- Транквилизаторы вызывают лекарственную зависимость (психическую и физическую)
- Длительный прием ведет к снижению краткосрочной памяти, процессов восприятия, способности переработки информации и принятия решений; возможна сонливость, головокружение, нарушение половой потенции, заторможенность.
- Транквилизаторы нельзя назначать водителям транспорта, диспетчерам и другим лицам, которые по роду своей деятельности должны обладать быстрой реакцией.
- После многократного применения часто возникает "синдром отмены" (нарушение сна, раздражительность, иногда судороги).
- Транквилизаторы не совместимы с алкоголем, который потенцирует их действие.
- Иногда возникает парадоксальная реакция (возбуждение, агрессия).

Диазепам (сибазон, седуксен),

- Диазепам (сибазон, седуксен) широко используются для снятия
 - страха, волнения, напряжения,
 - усиления действия болеутоляющих средств, повышения выносливости к боли.
 - Сибазон широко используется для "сбалансированной анестезии" (атаральгезии) в сочетании с мощными анальгетиками, нейролептиками и закисью азота.

Феназепам

- В последние годы широко используют отечественный транквилизатор феназепам с выраженным успокаивающим, анксиолитическим и миорелаксантным эффектами.

Мидазолам (дормикум)

- Мидазолам (дормикум) действует коротко, обладает анксиолитическим, успокаивающим, миорелаксантным и противосудорожными свойствами. В печени конъюгирует с глюкуроновой кислотой (не дает активных метаболитов) и быстро выделяется. Назначают при бессоннице, особенно при нарушениях засыпания.
- Мидазолам (дормикум) широко применяется в анестезиологии для премедикации. особенно в стоматологии. Хорошо переносится, но может вызвать амнезию, сонливость

Мепротан

- **Мепротан** (производное пропандиола) - один из первых транквилизаторов, но ввиду малой активности, развития привыкания и лекарственной зависимости в настоящее время почти не применяется.

Бенактизин (амизил)

Бенактизин (амизил)- производное дифенилметана - центральный М-холиноблокатор, обладает выражено анксиолитической, психоседативной, противосудорожной активностью, подавляет кашлевой рефлекс.

Достаточно также выражено местноанестезирующее и периферическое холинолитическое действие

Усиливает действие наркотических анальгетиков, наркозных, снотворных средств;

Используется для лечения экстрапирамидных расстройств.

Мебикар

- **Мебикар** обладает транквилизирующим действием без миорелаксации и снижения работоспособности,
- усиливает эффект снотворных;
- может использоваться для снятия страха, волнения, напряжения.

Фенибут

- **Фенибут** (фенильное производное ГАМК) хорошо проходит гематоэнцефалический барьер, обладает успокаивающим (без миорелаксации) действием, снимает страх, тревогу, улучшает сон, усиливает эффект наркотических и снотворных препаратов.
- Его особенностью является **антигипоксическое действие**.

Седативные средства

- Нормализуют состояние нервной системы, снижая в ней процессы возбуждения или повышая уровень торможения.
- Препараты, обладая успокаивающим эффектом, потенцируют и пролонгируют действие других средств, угнетающих ЦНС (снотворных, анальгетиков и др.).
- Седативные средства ускоряют засыпание, углубляя и увеличивая продолжительность сна, снижают число ночных пробуждений.

Бромиды

- Бромиды (натрия бромид, калия бромид) усиливают тормозные процессы в центральной нервной системе, восстанавливая равновесие между процессами возбуждения и торможения.
- Препараты в больших дозах обладают противосудорожным эффектом.
- Хорошо и быстро всасываются, выделяются медленно почками, частично слюной, потовыми железами и слизистой желудка (в виде бромистоводородной кислоты).
- Бромиды принимают при истерии, неврозах, бессоннице.
- Для усиления терапевтического эффекта ограничивают потребление натрия хлорида.

Бромизм

- кожная сыпь,
- воспаление слизистых оболочек (насморк, кашель, гастрэнтероколит, конъюнктивит),
- общая слабость, вялость, сонливость, ослабление памяти.

- В этих случаях препараты отменяют и назначают натрия хлорид в больших дозах (10-20 г в сутки) с большим количеством воды (3-5 л в сутки).
- Для профилактики осложнений необходимы частые полоскания полости рта, обработка кожи и регуляторное опорожнение кишечника.

Препараты растительного происхождения

- **Валериана и пустырник**- (настой, настойка, экстракт) снижают возбудимость центральной нервной системы, усиливают действие снотворных, обладают спазмолитическим эффектом.
- Корневище с корнями валерианы содержат эфирное масло, состоящее из сложного эфира борнеола и изовалериановой кислоты, свободную валериановую кислоту, борнеол, органические кислоты, алкалоиды, дубильные вещества, сахара.
- Трава пустырника содержит эфирное масло, сапонины, дубильные вещества, алкалоиды.
- Действуют они слабее транквилизаторов, но малотоксичны, легко переносятся больными, не дают привыкания и лекарственной зависимости.

Другие седативные

- Монокомпонентные препараты:

- * проксибарбал

Комбинированные препараты:

- * фенобарбитал + этилбромизовалерианат

- * барбитурат + алкалоиды красавки + дигидрированный алкалоид спорыньи

- * фенобарбитал + этилбромизовалерат + масло мяты перечной

- * фенобарбитал + этилбромизовалерат + масло мяты перечной + масло хмеля

Препараты лития

- Препараты лития широко применяются для лечения маниакальных состояний, их часто называют нормотимическими средствами (нормализующими душевное равновесие).
- Механизм действия лития основан на антагонизме его с ионами натрия.
- При маниакальных состояниях содержание ионов натрия увеличивается. Литий постепенно вытесняет его, нормализуя функцию натриевых каналов.

Фармакодинамика

- Под влиянием препаратов лития активируется разрушение норадреналина и уменьшается адренергическое действие его на структуры мозга.
- При лечении литием в организме снижаются уровни натрия и магния, задерживается вода и кальций (появляется повышенная жажда, тремор, диспепсические расстройства, общая слабость. полиурия), поэтому необходимо контролировать водно-солевой баланс и следить за концентрацией солей натрия в крови.
- Из солей лития широко применяется Лития карбонат.

Новые тимолептики и антиманиакальные препараты

- Новые антиконвульсанты
 - ламотриджин
 - топирамат
 - габапентин
 - тиагабин
 - вигабатрин
- атипичные нейролептики
 - риспердон
 - оланзапин
 - кветиапин
 - арипипразол
- блокаторы кальциевых каналов
 - верапами
 - нифедипин
 - дильтазем