



**«Антипсихотические
средства,
антидепрессанты»**

Антипсихотические средства (**нейролептики**) от греческого **neuron** – нерв, **lepticos** – способный воспринимать.

Группа препаратов применяется, в основном, в психиатрической практике для лечения шизофрении, маниакальной фазы МДП, органического, интоксикационного и старческого психозов.



Историческая справка.

- 1952 год. Синтезирован первый нейролептик – **хлорпромазин** французским химиком Шарпантье.
 - В этом же году французский психиатр Жан Делей применил препарат для лечения юноши, страдавшего шизофренией.
 - Психиатр Фрэнк Айд (США) в 1952 году начал широко применять хлорпромазин в качестве успокаивающего.
 - Фенотиазин, производным которого является хлорпромазин, использовался в качестве антипаразитарного средства.
 - 1955 год. Хлорпромазин был синтезирован в России во Всесоюзном химико-фармацевтическом институте и изучен в лаборатории акад. М.Д. Машковского.
- Отечественный хлорпромазин был назван **аминазином**.

Шизофрения – (др. греч. σχίζω — «раскалываю» + φρήν — «ум, рассудок») — полиморфное психическое расстройство, для которого характерно отклонения в восприятии реальности или её отражении.

Симптоматику шизофренических психозов классифицируют на 2 группы: **психопродуктивная** и **дефицитарная** (негативная)



Организация психической деятельности человека

Дофаминергические проводящие пути ЦНС:

- **нигростриарная система (экстрапирамидная):**
поступление информации в кору больших полушарий и моторику;
- **мезолимбическая система:** эмоциональная сфера и мотивации;
- **мезокортикальная система:** формирование адекватного поведения, индивидуальных поведенческих реакций;
- **тубероинфундибулярная система:** контроль секреции пролактина и СТГ.

Классификация дофаминовых рецепторов

Д1-семейство (постсинаптические): Д1 и Д5- рецепторы дофамина

Рецептор	Структура рецептора	Локализация
Д1-рецептор	Gs - белок ассоциированные рецепторы ↓ Активация аденилатциклазы	Нигростриатум, гипоталамус, гипофиз, триггерная зона (ТЗ) рвотного центра
Д5-рецептор	↓ ↑ ц АМФ	Гиппокамп, гипоталамус

Д2 – семейство (пресинаптические): Д2, Д3, Д4 - рецепторы дофамина

(Д2 – рецепторы дофамина также имеют постсинаптическую локализацию)

Рецептор	Структура рецептора	Локализация
Д2-рецептор	Gi- белок ассоциированные рецепторы ↓ Угнетение аденилатциклазы	Кора, нигростриатум, гипоталамус, передняя доля гипофиза, ТЗ рвотного центра
Д3-рецептор	↓ ↓ ц АМФ	Лимбическая система, гипоталамус, гипофиз
Д4-рецептор	↓ ↑ активности K^+ -каналов ↓ активности Ca^{2+} -каналов	Кора, лимбическая система, неостриатум

Теория возникновения шизофренического психоза

- нарушение деятельности nigrostriарной, мезолимбической и мезокортикальной систем.
- увеличение выброса дофамина пресинаптическими окончаниями и нарушение его обратного нейронального захвата
- гиперфункция дофаминергических синапсов нарушает селекцию информации, направляемой в кору – затопление сознания второстепенной информацией.

За разработку дофаминергической концепции шизофрении и антипсихотического действия нейролептиков в 60-е гг. прошлого столетия шведский ученый Арвид Карлсон в 2000 г. удостоен Нобелевской премии.



«Мишенью» для нейролептиков являются преимущественно D₂ рецепторы.

Препараты **по конкурентному типу блокируют D₂ рецепторы дофамина.**

Для получения клинического эффекта необходима блокада примерно 60-70% D₂ рецепторов.

Антипсихотические средства



«Типичные» («классические»)

- Редукция только психопродуктивной симптоматики психоза;
- вызывают экстрапирамидные расстройства (лекарственный паркинсонизм)



«Атипичные»

- Редукция, наряду с психопродуктивной, дефицитарной симптоматики;
- практически не вызывают экстрапирамидных нарушений (редко и выражены в небольшой степени)

Классификация:

«Типичные» антипсихотические средства

- 1. Производные фенотиазина:** хлорпромазин
(аминазин), этаперазин
- 2. Производные тиоксантена:** хлорпротиксен,
флупентиксол
- 3. Производные бутирофенона:** галоперидол,
дроперидол

«Атипичные» антипсихотические средства

- 1. Производные бензодиазепина:* клозапин, оланзапин
- 2. Производные пиримидина:* рисперидон
- 3. Производные замещенного бензамида:* амисульприд, кветиапин

Фармакологические эффекты «классических» нейролептиков на примере хлорпромазина

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

продолжение

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

продолжение

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

продолжение

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

продолжение

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

Побочные эффекты «классических» нейролептиков.

Неврологические побочные эффекты

Побочные эффекты	Клинические проявления	Причина возникновения
Экстрапирамидные расстройства (лекарственный паркинсонизм)	тремор рук, ригидность, маскообразное лицо, саливация, потливость (у 30-50% больных развивается в первый месяц терапии)	угнетение D ₂ -рецепторов дофамина в неостриатуме
Ранняя дискинезия (острая дистония)	дебют в первую неделю лечения – судороги языка, жевательных (тризм) и мимических (гримасы) мышц, дисфагия, дизартрия, кривошея, страх	не совсем ясна, возможны: - антагонизм с дофамином; -сенситизация D-рецепторов

продолжение

Акатизия	двигательное беспокойство, потребность в постоянном движении (в первые 2 мес. терапии)	угнетение D-рецепторов в мезокортикальной системе
Поздняя дискинезия	спазм век, гримасы, выпадение языка, дистония конечностей, истерия (при длительном применении - месяцы, годы)	- развитие гиперчувствительности D-рецепторов - изменения метаболизма ацетилхолина, ГАМК, глутамата
Злокачественный нейролептический синдром	кататония , ступор, гипертермия, нестабильное АД , тахикардия, аритмия, ОПН . <u>Вероятность летального исхода до 20%.</u> (возникает редко - на 2-3 нед. терапии)	антагонизм с дофамином в гипоталамусе, неостриатуме

Побочные эффекты «классических» нейролептиков со стороны других органов и систем

- Артериальная гипотензия, тахикардия.
- Нарушение аккомодации, глаукома, мидриаз, сухость кожи и слизистых, нарушение глотания, обстипация, затруднение мочеиспускания.
- Расстройство менструального цикла, гинекомастия, эректильная дисфункция.

продолжение

- Повышение аппетита, увеличение массы тела (блокада H_1 -рецепторов в гипоталамусе); ожирение (развитие инсулиннезависимого сахарного диабета).
- Гепатотоксичность, холестаза, желтуха.
- Гематотоксичность: лейкопения и агранулоцитоз (редко).

продолжение

- Крапивница и аллергический контактный дерматит (в т.ч. у медицинского персонала).
- Толерантность в отношении седативного и гипотензивного эффектов.
- Тератогенность.
- Зависимости препараты не вызывают.

«Атипичные» антипсихотические средства

**Препараты оказывают
терапевтическое
действие у пациентов, резистентных к
лечению «классическими»
препаратами.**

**Эффективны как
противорецидивная терапия.**



Клозапин

- низкий аффинитет по отношению к D2-рецепторам
- блокирует D4-рецепторы в лимбической системе и префронтальной области коры больших полушарий
- сильный антагонизм к серотониновым рецепторам второго типа 5-HT_{2A} (средство к серотониновым рецепторам намного превышает средство к дофаминовым — именно это и является прерогативой «атипичных») обеспечивает уменьшение не только позитивной симптоматики психозов, но и антидефицитарное действие — положительное влияние на негативные симптомы

- блокирует α -АР и Н₁-рецепторы
- блокирует М₁, М₂, М₃-ХР, при этом обладает уникальным свойством **агонизма** к М₄-рецепторам, что вызывает явления гиперсаливации (слюноотечение)
- сильное противотревожное действие
- не вызывает пролактинемии (крайне редко экстрапирамидные нарушения)
- обладает риском смертельно опасного побочного эффекта: агранулоцитоз (1%)
- вызывает сахарный диабет 2-го типа (гиперинсулинемия → резистентность → гипергликемия). Отмена приводит к обратному развитию процесса

Амисульприд



- антагонист D₂ и D₃ рецепторов дофамина
- оказывает избирательное антибредовое и антигаллюцинаторное действие
- обладает антидепрессивным свойством
- экстрапирамидные расстройства вызывает редко (другие побочные реакции: сонливость, дискинезия, гипотензия, гинекомастия, увеличение массы тела вызывает только при длительном использовании высоких доз)



Рисперидон

- антагонист D₂ D₃ D₄ рецепторов дофамина, 5-HT₂ рецепторов серотонина, H₁ рецепторов гистамина, α-AR
- подавляет бред, галлюцинации, чувство страха, депрессию
- экстрапирамидные нарушения не вызывает только в малых дозах
- во время лечения отмечается повышение уровня пролактина, гипотензия, тахикардия (в больших дозах), повышенная возбудимость, беспокойство

Противопоказания к антипсихотическим средствам

1. Болезнь Паркинсона и лекарственный паркинсонизм
2. Тяжелая форма депрессии
3. Эпилепсия
4. Закрытоугольная форма глаукомы
5. ДГПЖ
6. Гиперпролактинемия
7. Сахарный диабет
8. Аритмия, гипотензия
9. Беременность, лактация



Антидепрессанты

Улучшают патологически сниженное настроение, возвращают интерес к жизни и оптимизм у больных депрессией.



й симптом депрессии – немотивированная невыносимая тоска.

Выражается она чувством безысходности, социального и психологического тупика, самоуничижением, осознанием собственной неполноценности и полной никчемности, мыслями о суициде.

Депрессии подразделяют на **эндогенные** и **экзогенные**.

Эндогенные – они же психогенные (внутренние, часто неосознанные причины)

Экзогенные – вызванные внешними факторами

Клинические проявления депрессии могут выражаться по двум направлениям:



астено-депрессивный синдром - характерны депрессия, апатия, психическая и физическая заторможенность

тревожно-депрессивный синдром - проявляется депрессией, страхом, опасением различного содержания, наплывом тревожных мыслей, эмоциональной «взрывчатостью» и злобой

Моноаминовая теория депрессии

В центрах лимбической системы и гипоталамуса снижается содержание моноаминов — **серотонина** и **норадреналина**. Большое значение в патогенезе депрессии имеет десинхроз — рассогласование биоритмов.

Историческая справка

- Антидепрессанты были открыты случайно в **1951** году. В то время для лечения туберкулеза стал применяться изониазид, и было отмечено, что у больных гораздо раньше улучшалось настроение нежели исчезали симптомы основного заболевания.
- В результате исследования этого препарата, была установлена его способность ингибировать МАО головного мозга. Вскоре были созданы другие препараты с аналогичным механизмом действия.
- Значительный вклад в создание антидепрессантов внесли отечественные фармакологи – **акад. М.Д. Машковский, акад. А.В.Вальдман, проф. Н.И. Андреева.**

Классификация

I. Антидепрессанты – ингибиторы нейронального захвата.

- Неизбирательные блокаторы захвата моноаминов:
трициклические антидепрессанты – Имипрамин, Кломипрамин, Амитриптилин, Азафен.
- Избирательные блокаторы захвата норадреналина:
тетрациклические антидепрессанты – Мапротилин.
- Избирательные блокаторы захвата серотонина:
Флуоксетин, Пароксетин, Флувоксамин.

II. Антидепрессанты – ингибиторы моноаминооксидазы (МАО)

- Необратимые неизбирательные ингибиторы МАО-А и МАО-В

Ниаламид

- Обратимые избирательные ингибиторы МАО-А

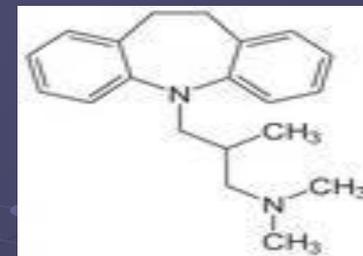
Моклобемид

III. Атипичные антидепрессанты

Миртазапин, Тразодон

Трициклические антидепрессанты (ТАД)

Общая характеристика



- Трициклическая структура.
- **Тимоаналептический эффект** (thymos – настроение, ana – вверх, lepticos – способный воспринимать) - через 10-15 дней курсового приема.
- Дополнительные эффекты:
 - **психостимулирующий** - восстановление психической активности, мотиваций, инициативы и т.п.;
 - **седативный и анксиолитический** (устранение страха, тревоги, внутреннего напряжения).

Механизм действия ТАД

Нарушение поступления норадреналина и серотонина
в пресинаптические окончания



Увеличение концентрации медиаторов в синаптической щели



↑ адренергической и серотонинергической передачи в ЦНС

Дополнительные свойства: блокируют М-ХР, Н₁ -
рецепторы гистамина, α-АР и 5-НТ_{2,3} рецепторы
серотонина.



Амитриптилин

- Антидепрессант с седативными свойствами
- Назначается пациентам с тревожно-депрессивным синдромом
- Оказывает антидиуретическое действие, т.к. снижает тонус детрузора (М-ХБ действие), применяется в качестве вспомогательного средства лечения энуреза
- Используется как анальгетик (влияние на проведение болевых импульсов)

Имипрамин

- Антидепрессант с регулирующим эффектом:
 - При астено-депрессивном синдроме действует как психостимулятор (повышает психический и общий тонус организма)
 - При тревожно-депрессивном — оказывает противотревожное и седативное влияние (при этом наиболее эффективен при депрессии в сочетании с астенией)
- Обладает анальгетическим свойством
- Антидиуретическое действие (применяется для лечения функционального энуреза у детей)



Побочные эффекты ТАД

- **Со стороны ЦНС** – головная боль, ночные кошмары, атаксия, тремор.
- **Со стороны ССС** – ↓ сократительной активности, ↑ ЧСС, аритмия, ортостатическая гипотензия.
- **Периферическое М-ХБ действие:** сухость во рту (парадоксально повышается потоотделение); мидриаз, повышение ВГД, циклоплегия, обстипация, затрудненное мочеиспускание.
- **Гепатотоксическое действие** (длительное применение в больших дозах), агранулоцитоз, тромбоцитопения.
- **Метаболические нарушения** – ↑ массы тела, связанное с повышением аппетита (блокада H₁-рецепторов гистамина в гипоталамусе).

- **Нарушения в половой сфере** – снижение либидо, эректильная дисфункция.
- **Аллергические реакции** (редко) – кожная сыпь, крапивница.
- **Толерантность** (по отношению к М-ХБ и гипотензивному действию, при поддержании антидепрессивного эффекта).
- **Зависимость и синдром «отмены»**
психическая развивается довольно редко; физическая развивается при использовании больших доз в течение длительного времени.

Избирательные блокаторы захвата норадреналина

Мапротилин

- Тетрациклический антидепрессант избирательно подавляет обратный нейрональный захват норадреналина.
- Оказывает анксиолитическое и седативное действие.
- Антагонист центральных α -АР, Н₁-рецепторов гистамина, М-ХР.

(побочные эффекты такие же, как у трициклических антидепрессантов).

Избирательные блокаторы захвата серотонина

Флуоксетин

- избирательно подавляет обратный нейрональный захват серотонина
- свойства *психостимулятора*, назначается пациентам с астено-депрессивным синдромом
- анорексигенное действие, применяется при нервной булимии
- не обладает α -АБ, М- и Н₁-блокирующей активностью

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ФЛУОКСЕТИНА

- ▶ бессонница
- ▶ акатизия
- ▶ головокружение



массы тела

- ▶ нервозность
- ▶ судорожные состояния
- ▶ снижение аппетита и

▶ снижение либидо

- ▶ наиболее тяжелое осложнение — **«серотониновый синдром»** - тремор, ригидность мышц, дискоординация, гипертермия, спутанное сознание, артериальная гипертензия, тахикардия (возможен летальный исход)

Антидепрессанты – ингибиторы моноаминооксидазы

Уменьшение инактивации
моноаминов - нейромедиаторов



Накопление нейромедиаторов
в синаптической щели



Потенцирование
влияния моноаминов на
рецепторы **в лимбической
системе, гипоталамусе,
ретикулярной формации**

2 изофермента моноаминооксидазы: МАО-А и МАО-В



Необратимые неизбирательные ингибиторы МАО-А и МАО-В

Ниаламид

- необратимо окисляет простетическую группу МАО типов А и В
- антидепрессант **с выраженным психостимулирующим действием** (применяется только для лечения депрессии с астеническим синдромом)
- эффект через 7-10 дней от начала терапии

«Тираминовый синдром» - «сырный криз» - «сырный психоз»



Обратимые избирательные ингибиторы МАО-А Моклобемид

- действует избирательно и обратимо в отношении МАО-А
- психостимулирующее действие
- показан при депрессиях с астенией и анергией
- хорошо переносится пациентами
- редко вызывает головную боль, нарушение сна, нарушение зрения, диспепсию, кожные реакции

Атипичные антидепрессанты:

- в незначительной степени блокируют нейрональный захват нейромедиаторов и не снижают активность МАО;
- эффект препаратов, в основном, обусловлен непосредственным влиянием на рецепторы.

Миртазапин

- **Мультирецепторный механизм действия:**
 - 1) блокирует пресинаптические α_2 -АР → повышает выделение НА и серотонина (активирует 5-НТ₁)
 - 2) блокирует 5-НТ₂ и 5-НТ₃ рецепторы серотонина
- ***Тимоаналептическое, анксиолитическое и снотворное действие***
- улучшает настроение, мышление, аппетит, сон и т.д.
- нетоксичный, хорошо переносится
- может вызвать повышение аппетита и прибавку в весе, вялость, аллергические реакции

Тразодон

- агонист 5-HT₁ рецепторов серотонина
- **противотревожное и седативное действие**
- купирует психические (страх, бессонница) и соматические (сердцебиение, головная боль, потливость, учащенное мочеиспускание) проявления тревоги
- применяется при тревожно-депрессивном синдроме, также при хроническом алкоголизме (снижает влечение к алкоголю)
- устраняет абстиненцию при отмене бензодиазепиновых транквилизаторов
- вызывает сонливость, головокружение, гипотензию в ортостазе, диспепсию

Взаимодействие антидепрессантов

- Антидепрессанты *можно комбинировать друг с другом только в пределах группы*, при этом следует учитывать повышение концентрации препаратов в плазме.
- *Комбинированное использование неизбирательных блокаторов нейронального захвата моноаминов и ингибиторов МАО недопустимо!* В противном случае велика опасность развития гипертонического и гипертермического кризов, судорог. Возрастает риск развития «серотонинового» и «тираминового» синдромов.

Соли лития

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

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

Маниакальная фаза:

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



Депрессивная фаза:

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

Механизм развития нормотимического эффекта лития карбоната

Проникновение Li по Na^+ – каналам (Li не выводится из клеток Na^+ , K^+ -АТФазой)



задержка Li^+ в клетках изменяет трансмембранный транспорт Na^+ и K^+



нарушение электрических процессов в мембране

Торможение процесса освобождения дофамина и норадреналина в ЦНС, вызываемого деполяризацией и Ca^{2+}

Нарушение продукции вторичных мессенджеров:
- ДАГ, ИТФ
- цАМФ, цГМФ

Конкурирование с ионами натрия и кальция

I

↑ обратный нейрональный захват нейромедиаторов

II

↓ образование фосфатидилинозитол дифосфата как субстрата фосфолипазы C

III

↓ активность аденилатциклазы и гуанилатциклазы

IV

Побочные эффекты солей лития

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



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

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

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

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!





