

Классификация ВОЗ (1969 г.)

1. Нейролептики
2. Транквилизаторы
3. Антидепрессанты
4. Нормотимики
5. Ноотропы
6. Психостимуляторы
7. Гипнотики
8. Психодизлептики

Нейролептики

neuron - нерв [греч],

leptos - нежный, тонкий [греч].

- Антипсихотики,
- большие транквилизаторы,
- нейроплегика.

Психоз (*psychosis*: Псих- + -оз) болезненное расстройство психики, проявляющееся целиком или преимущественно **неадекватным отражением реального мира с нарушением поведения, изменением различных сторон психической деятельности, обычно с возникновением не свойственных нормальной психике явлений** (галлюцинации, бред, психомоторные, аффективные расстройства и др.).

Продуктивная симптоматика психозов проявляется расстройством мышления (бредом), восприятия (слуховыми, зрительными галлюцинациями и т.п.), **двигательной активности** (психомоторное возбуждение).

Наиболее часто психозы возникают у больных шизофренией.

Шизофрения (с греч. означает расщепление души: шизо — расщепляю, френ — душа) — хроническое заболевание, протекающее с психотическими симптомами и характеризующееся потерей связи с реальностью, галлюцинациями, бредом, нарушениями мышления и жизнедеятельности человека в профессиональной и социальной сферах.

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)
- Неестественно/катотонические

**Типичные
нейролептики**

В виде негативных симптомов – отражают потерю нормальных функций и включают:

- Ослабление эмоций
- Эмоциональная апатия
- Социальная самоизоляция
- Отсутствие мотиваций
- Потеря чувства удовольствия

**Атипичные
нейролептики**

Существуют различные теории возникновения психозов и сопутствующих им заболеваний.

Наиболее обоснованной является так называемая **«биохимическая теория»**

На первых этапах развития психофармакологии преобладала **«дофаминовая теория»**, предполагающая развитие гиперактивности дофаминергических структур головного мозга.

Антипсихотическое действие многих нейролептиков связывают с блокадой дофаминовых D2-рецепторов мезолимбической системы. С блокадой этих рецепторов связывают **устранение позитивной симптоматики психозов** (бреда, галлюцинаций).

Некоторые нейролептики блокируют **серотониновые 5-НТ2-рецепторы**.

С блокадой **5-НТ2А-рецепторов** связывают способность уменьшать выраженность **негативной симптоматики и когнитивных нарушений** у больных шизофренией.

Седативное действие связывают с блокадой центральных гистаминовых H₁-рецепторов и α-адренорецепторов.

Большинство нейролептиков вызывают нежелательные эффекты, реализуемые на уровне экстрапирамидной системы (экстрапирамидные нарушения), наиболее частым проявлением которых являются симптомы **лекарственного паркинсонизма**.

Способность вызывать экстрапирамидные нарушения связана с **блокадой D2-рецепторов в неостриатуме**.

Угнетение нейротрансмиссии **в мезолимбической системе** ответственно за развитие собственно антипсихотического эффекта,

в нигростриальной области – за экстрапирамидные побочные эффекты (нейролептический псевдопаркинсонизм),

а в тубероинфундибулярной зоне – за нейроэндокринные нарушения, в т. ч. гиперпролактинемию.

Антипсихотические препараты **не одинаково связываются с D2-рецепторами** в разных структурах мозга.

Одни вещества обладают сильным сродством и блокируют рецепторы на длительное время, другие, напротив, быстро высвобождаются из мест связывания.

Если это происходит на уровне нигростриальной области и блокада D2-рецепторов не превышает 70 %, то экстрапирамидные побочные эффекты (паркинсонизм, дистония, акатизия) либо не развиваются, либо выражены незначительно.

Среди антипсихотических средств выделяют две группы: «типичные» и «атипичные» нейролептики. !!!

Различаются они в основном по способности вызывать экстрапирамидные нарушения.

В наибольшей степени выражена у «типичных» нейролептиков, которые в основном являются блокаторами дофаминовых D2-рецепторов.

У «атипичных» нейролептиков эти нежелательные эффекты проявляются в меньшей степени, кроме того, для препаратов этой группы характерна способность устранять негативную симптоматику психозов.

Классификация нейролептиков в зависимости от химического строения

I. Производные фенотиазина

А. Алифатические

- хлорпромазин (аминазин)
- левомепромазин (тизерин)

Б. Пиперазиновые

- перфеназин (этаперазин)
- проперазин (мажептил)
- трифтазин (трифтазин)

В. Пиперидиновые

- тиоридазин (сонапакс, Мелланил)
- флупентизин (модитен)
- перициазин (неулептил)
- пипотиазин (пипортил)

«ТИПИЧНЫЕ»

«типичные»

I. Производные бутирофенона

- Галоперидол, дроперидол, трифлуперидол (триседил)

«атипичные»

II. Производные дибензодиазепина

- Клозапин (лепонекс, азалептин) Оланзепин (зипрекса)

«типичные»

III. Производные тioxантена

- Хлорпротиксен (труксал), Флюпентиксол (флюанксол)

«атипичные»

IV. Замещённые бензамиды

- Сульпирид (эглонил), Тиапридал (тиаприд)

«атипичные»

V. Производные бензизоксазола

- Рисперидон (рисполепт)

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

Виды действия нейролептиков

Психотропное (антипсихотическое)

1. Общее -
воздействие на психоз в целом
2. Избирательное -
воздействие на психопатологические симптомы (бред, галлюцинации, психические автоматизмы, психомоторное возбуждение, тревогу, страхи, фобии, аффективные нарушения)

Нейротропное

Симптомы паркинсонизма, дискинезии, гиперкинезы, вегетативные нарушения

Соматотропное

1. Блокада α -адренорецепторов
2. Блокада M-холинорецепторов
3. Блокада D_2 -рецепторов гипофиза и гипоталамуса
4. Блокада хеморецепторов триггерной зоны

Механизм действия нейролептиков

Блокада дофаминовых рецепторов (D₁, D₂, D₃, D₄)

Блокада серотониновых рецепторов (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D})

Блокада M₁-холинорецепторов

Блокада гистаминовых H₁-рецепторов

Блокада центральных и периферических α₁-адренорецепторов

Основные виды и нейрохимические механизмы действия нейролептиков

1. **Антипсихотическое действие** - блокада D_2 -рецепторов в подкорковых образованиях мозга (в мезолимбической зоне)
2. **Седативное действие** - блокада норадренергических рецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга, воздействие на лимбическую систему и гипоталамус.
3. **Экстрапирамидные нарушения** - блокада D_2 -рецепторов nigrostriatной системы приводит к снижению тормозной функции чёрной субстанции на ниастриатум, усилению α -мотонейронов спинного мозга, повышению тонуса мышц и развитию лекарственного паркинсонизма.
4. **Миорелаксация** - угнетение супраспинальной регуляции мышечного тонуса.
5. **Анестезирующий эффект (аминазин)** - раздражение афферентных окончаний, сменяющееся местной анестезией.
6. **Поверхностный сон** - большие дозы укорачивают фазу быстрого сна.
7. Угнетение полисинаптических и усиление моносинаптических рефлексов.
8. Усиление действие средств для наркоза, снотворных, наркотических анальгетиков.

Клиническая классификация нейролептиков

1. Седативные.

- Аминазин Тизерцин

2. С умеренной антипсихотической и седативной активностью

- Неулептил Сонапакс

3. Поливалентные, широкого спектра действия, с сильным антипсихотическим действием.

- Галоперидол Мажептил Модитен

4. Раствормаживающие.

Ранжирование психофармакологических свойств нейролептиков

I. Увеличение силы антипсихотического действия и экстрапирамидных нарушений:

сонапакс<тизерцин<хлорпротиксен<
аминазин<лепонекс<френолон<этаперазин<трифтазин<
галоперидол<фторфеназин<триседил<пипортил< мажептил

II. Увеличение силы успокаивающего, затормаживающего, холинолитического, адренолитического действия:

сонапакс<неулептил<хлорпротиксен<
лепонекс<аминазин<тизерцин

III. Увеличение силы растормаживающего, активирующего действия и частоты возникновения гипер- и дискинетических расстройств:

сонапакс<френолон<этаперазин<трифтазин<
галоперидол<фторфеназин<триседил<пипортил< мажептил

Пролонгированные нейролептики

1. Замедление высвобождения из тканевого депо

**Энантановая
кислота
10 - 14 суток**

трилафон-депо
(Перфеназин-энантан)

**Декановая
кислота
16 - 25 суток**

Модитен-депо
(Фторфеназин-деканоат)
Галоперидол-депо
Флюанксол-депо

**Пальмитиновая
к-та
25 - 28 суток**

Пипортил L 4
(Пипотиазина-
пальмитат)

2. Капсулы с замедленным высвобождением

**Меллерил-
ретард**

Фармакокинетика нейролептиков

**Нейролептики хорошо всасываются при приеме
внутри**

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 к назначению нейролептиков

- 1. Шизофрения
- 2. Маниакально-депрессивный психоз
- 3. Бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение при различных психопатологических синдромах
- 4. Неукротимая рвота, стойкая икота
- 5. Упорные (каузалгии - фантомные боли) боли
- 6. При токсикомании, наркомании, алкоголизме.
- 7. Нейролептаналгезия (дроперидол-фентанил).

Побочные эффекты нейролептиков
(типичных нейролептиков больше касается)

1. Местные

- Инфильтраты; Диспептические явления

2. Нейролептический синдром

- Психические расстройства: эмоциональная холодность, апатия, снижение активности, нейролептические депрессии
- Неврологические расстройства: явления паркинсонизма, дискинезии, гиперкинезы, судороги (аминазин, клозапин)
- Соматовегетативные расстройства:
 - адренолитический эффект (гипотония, коллапс, рефлексорная тахикардия, нарушения сердечного ритма).
 - Холинолитический эффект (сухость во рту, задержка мочеиспускания, эякуляции, запор и др.)
 - Обменно-эндокринные нарушения (усиление выработки пролактина: гинекомастия, галакторея, угнетение выработки СТГ и АКТГ: дисменорея, снижение либидо, потенции, повышение массы²³ тела).

- 3. Злокачественный нейролептический синдром:**
Повышение температуры, нарушение сознания, повышение мышечного тонуса, дискинезии, вегетативные нарушения, нарушения глотания, угнетение дыхания, глазодвигательные расстройства
- 4. Аллергические реакции.**
- 5. Нарушение функции печени.**
- 6. Пигментные нарушения (пигментная ретинопатия - аминазин).**
- 7. Гематологические изменения (агранулоцитоз, лейкопения).**
- 8. Синдром отмены.**
- 9. Гипостатическая пневмония, тромбоэмболия**

ПД атипичных

увеличение веса тела (особенно при применении клозапина и оланзапина),

головокружение,

ортостатическая гипотония (особенно в период титрации дозы),

экстрапирамидная симптоматика (как правило, нерезко выраженная и транзиторная, корригирующаяся снижением дозы или антихолинергическими препаратами),

редко поздняя дискинезия (при длительном приеме);

крайне редко - удлинения интервала QT с нарушением ритма (сертиндол, зипразидон),

злокачественный нейролептический синдром

диабет II типа (инсулинорезистентная гипергликемия), особенно у предрасположенных больных (при применении клозапина и оланзапина).

Противопоказания к назначению нейролептиков

- 1. Почечно-печёночные нарушения
- 2. Заболевания органов кроветворения
- 3. Сердечно-сосудистая недостаточность
- 4. Микседема
- 5. Тяжёлые черепно-мозговые травмы
- 6. Беременность и лактация

Галоперидол

Фармакологическое действие - нейролептическое, антипсихотическое, седативное, противорвотное.

- Блокирует постсинаптические дофаминергические рецепторы, расположенные в мезолимбической системе (антипсихотическое действие), гипоталамусе (гипотермический эффект и галакторея), триггерной зоне рвотного центра, экстрапирамидной системе;
 - угнетает центральные альфа-адренергические рецепторы;
- тормозит высвобождение медиаторов, снижая проницаемость пресинаптических мембран, нарушает обратный нейрональный захват и депонирование.
- Устраняет стойкие изменения личности, бред, галлюцинации, мании, усиливает интерес к окружающему.
- Влияет на вегетативные функции (снижает тонус полых органов, моторику и секрецию ЖКТ, устраняет спазмы сосудов) при заболеваниях, сопровождающихся возбуждением, беспокойством, страхом смерти.
 - Длительный прием сопровождается изменением эндокринного статуса, в передней доле гипофиза увеличивается продукция пролактина и снижается — гонадотропных гормонов.

Галоперидол

Фармакокинетика

При приеме внутрь всасывается 60%. Связывание с белками плазмы крови — 92%. T_{max} при приеме внутрь — 3–6 ч, при в/м введении — 10–20 мин, при в/м введении пролонгированной формы (галоперидола деканоат) — 3–9 дней (у некоторых больных, особенно в пожилом возрасте, — 1 день). Интенсивно распределяется в ткани, т.к. легко проходит гистогематические барьеры, включая ГЭБ. Метаболизируется в печени, подвергается эффекту первого прохождения через печень. Выводится почками и с желчью.

Применение

- Психомоторное возбуждение различного генеза (маниакальное состояние, олигофрения, психопатия, шизофрения, хронический алкоголизм),
 - бред и галлюцинации (параноидальные состояния, острый психоз),
 - синдром Жилье де ла Туретта,
 - хорея Гентингтона,
 - психосоматические нарушения,
 - расстройства поведения в пожилом и детском возрасте,
 - заикание,
- длительно сохраняющиеся и устойчивые к терапии рвота и икота.
 - Для галоперидола деканоата: шизофрения.

Галоперидол

Побочные действия

- Акатизия (неусидчивость, непреодолимая потребность двигаться, чтобы уменьшить чувство внутреннего напряжения и дискомфорта),
 - дистонические экстрапирамидные нарушения,
 - паркинсонические экстрапирамидные нарушения,
 - тахикардия, артериальная гипотензия/гипертензия, удлинение интервала QT;
 - нейролептический злокачественный синдром; гиперпролактинемия;
 - гипергликемия/гипогликемия,
 - гипонатриемия.

Клозапин

Ни по каким показаниям препарат не может применяться как средство первой линии в связи с частым (1—2 %) развитием грозного и порой смертельно опасного осложнения — гранулоцитопении^[5], вплоть до агранулоцитоза и апластической анемии.

Антидепрессанты (АД)

Тимоаналептики

*Оказывают влияние на
патологически сниженное
настроение*

Этиология депрессивных расстройств до конца не выяснена, допускается

мультифакторный генез.

Так называемые **катехоламинавая и серотонинергическая гипотезы** (Burke, Preskorn, 1995), которые постулируют дефицит моноаминов (норадреналина и серотонина) в синаптической щели, играют важнейшую роль в понимании патофизиологии депрессии.

Химическая классификация АД в зависимости от химического строения

1. **Трициклические:** амитриптилин (триптизол), имипрамин (мелипрамин), кломипрамин (анафранил)
2. **Атипичные трициклические производные:** тианептин (коаксил)
3. **Тетрациклические:** мапротилин (людиамил), миансерин (леривон), миртазапин (ремерон), амоксапин
4. **Бициклические:** сертралин (золофт), пароксетин (паксил), циталопрам (ципрамин)
5. **Моноциклические:** флуоксетин (прозак), велафаксин (эффексор)
6. **Бензамиды:** моклобемид (аурорикс)
7. **Производные карбогидразина:** изокарбоксазид (марплан)
8. **Производные циклопропиламина:** транил (ципромин)
9. **Производные аденозилметионина:** S - аденозилметионин (гептрал)
10. **Производные гидразина:** фенелзин (нардил), ниаламид (нуредаль)

Фармакодинамическая классификация АД

Ингибиторы нейронального захвата моноаминов

Неизбирательные

Избирательные

1.
Трициклические:
- имипрамин
- кломипрамин
- amitриптилин

1. ИОЗС:
- циталопрам
- сертралин
- флуоксетин
- пароксетин
- тразадон

2. ИОЗД:
- аминептин
- бупропион
- номифензин

2.
Тетрациклические:
- мапротилин
- миансерин
- миртазапин
- амоксапин

Ингибиторы МАО

Необратимые

- Фенелзин
- Транилципромин
- Ниаламид

Обратимые

Избирательные МАО-А

- Пиразидол
- Моклобемид

Неизбирательные МАО-А

- Инказан
- Сиднофен

АНТИДЕПРЕССАНТЫ по поколениям

Антидепрессанты I-ого поколения

Ингибиторы моно-Аминооксидазы необр. (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

Клиническая классификация АД

1. Стимулирующее действие

- Фенелзин
- Транилципромин
- Ниалами
- Сиднофен
- Имипрамин
- Флуоксетин
- Моклобемид

2. Сбалансированное действие

- Пиразидол
- Кломипрамин
- Циталопрам
- Сертралин
- Пароксетин
- Мапротилин
- Тианептин

3. Седативное действие

- Тразодон
- Миансерин
- Доксепин
- Амитриптилин
- Тримипрамин

Фармакодинамика АД

1. ~~Блокада обратного захвата аминов~~
2. Блокада МАО
3. Усиление выброса катехоламинов
4. Длительное применение АД приводит к:
 - а) снижению плотности и активности α -адрено и 5-HT₂-серотониновых рецепторов в коре головного мозга.
 - б) повышению чувствительности α_1 - и снижению чувствительности α_2 -адренорецепторов
 - в) снижению активности цАМФ

Показания к назначению АД

- 1.** эндогенные депрессии,
 - 2.** психогенные ,
 - 3.** соматогенные депрессии,
 - 4.** депрессии при органических заболеваниях ЦНС
-

- 1.** Шизофрения
- 2.** Маниакально-депрессивный психоз
- 3.** Панические состояния
- 4.** Обсессивно-фобические расстройства
- 5.** Соматогенные депрессии
- 6.** При токсикомании, наркомании, алкоголизме.
- 7.** Хронический болевой синдром (с фенотиазинами)
- 8.** Нервная анорексия, булимия
- 6.** Энурез

Побочные эффекты ТЦА

1. Антигистаминный эффект.
2. Инверсия аффекта
3. Антихолинергическое действие
4. Психофармакологический делирий (спутанность сознания, дезориентация, тревога, зрительные галлюцинации)
5. Тимонейролептический синдром (экстрапирамидные нарушения, вегетососудистые расстройства)
6. Блокада α -адренорецепторов
7. Сердечные аритмии, замедление проводимости, внезапная смерть.
8. Сексуальные дисфункции
9. Нарушение когнитивных и психомоторных процессов

Побочные эффекты ИМАО

- 1. Необратимые ИМАО - несовместимы с пищевыми продуктами (сыр, сливки, колбаса, пиво, красное вино) - «тираминовые реакции».**
- 2. Применение обратимых ингибиторов МАО не требует соблюдение диеты.**
- 3. Развитие побочных эффектов, аналогичных ТЦА.**

Побочные эффекты СИОЗС

1. Тошнота, рвота
2. Сухость во рту, запоры, диарея
3. Головные боли, головокружение
4. Астения
5. Инсомния или сонливость
6. Повышенное потоотделение
7. Анорексия, снижение веса
8. Нервозность, агитация
9. Тремор, судороги
10. Дистонические реакции (пароксетин)
11. Сексуальные дисфункции
12. Серотониновый синдром

Серотониновый синдром во время лечения СИОЗС как правило, возникает при одновременном назначении с другими серотонинергическими средствами

Изменения в психическом статусе:

Ажитация, тревога, делирий, эйфория, маниакальный синдром, галлюцинации, спутанность сознания, мутизм, кома.

Симптомы вегетативной дисфункции:

Боли в животе, диарея, гипертермия (от субфебрилитета до 42° и выше), головные боли, слезотечение, мидриаз, тошнота, тахикардия, тахипноэ, колебания артериального давления

Нервно-мышечные нарушения

Акатизия, двусторонний симптом Бабинского, эпилептиформные припадки, гиперрефлексия, нарушения координации миоклонии, горизонтальный и вертикальный нистагм, окулогирные кризы, опистотонус, парастезии, ригидности мышц, тремор.

Вторичные осложнения

Повышенная концентрация креатинкиназа, диссеминирующая внутрисосудистая коагулопатия, миоглобинурия, почечная, печеночная и мультиорганная недостаточность, рабдомиолиз.

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)**

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

Препятствием к более широкому применению и использованию ИМАО

остаются побочные явления, иногда небезопасные взаимодействия с некоторыми лекарствами и пищевыми продуктами, содержащими тирамин, а также тяжелые отравления при передозировках. В связи с указанным применение неселективных ИМАО требует большой осторожности и точного соблюдения правил приема препарата.

Флуоксетин

Фармакологическое действие - антидепрессивное, анорексигенное.

- Селективно ингибирует обратный захват серотонина, что приводит к повышению его концентрации в синаптической щели, усилению и пролонгированию его действия на постсинаптические рецепторы.
 - Повышая серотонинергическую передачу, по механизму отрицательной обратной связи ингибирует обмен нейромедиатора.
- При длительном применении понижает активность 5-НТ₁-рецепторов.
 - Блокирует также обратный захват серотонина в тромбоцитах.
 - Слабо влияет на обратный захват норадреналина и дофамина.
 - Не оказывает прямого действия на серотониновые, м-холинергические, Н₁-гистаминовые и альфа-адренорецепторы.
 - В отличие от большинства антидепрессантов, не вызывает понижения активности постсинаптических бета-адренорецепторов.

Флуоксетин

- Эффективен при эндогенных депрессиях и обсессивно-компульсивных расстройствах.
- Улучшает настроение, снижает напряженность, тревожность и чувство страха, устраняет дисфорию.
- Оказывает анорексигенное действие, может вызывать потерю массы тела.
- Выраженный клинический эффект при депрессии наступает через 1–4 нед лечения, при обсессивно-компульсивных расстройствах — через 5 нед и более.

Применение вещества Флуоксетин

- Депрессия (особенно сопровождающаяся страхом), в т.ч. при неэффективности других антидепрессантов,
 - обсессивно-компульсивные расстройства,
 - нервная булимия.

Согласно описанию, данному в МКБ-10, основными чертами ОКР являются повторяющиеся навязчивые (обсессивные) мысли и компульсивные действия (ритуалы). Навязчивости в МКБ-10 входят в группу невротических расстройств.

Флуоксетин

Побочное действие

Наиболее частые побочные эффекты СИ-5НТ :
нарушения желудочно-кишечного тракта: тошнота, реже рвота,
запоры и т.д.

У части больных отмечается похудение.

Следующие по частоте побочные явления — беспокойство,
тревога, бессонница, реже повышенная сонливость.

К наиболее часто встречающимся побочным явлениям относят
серотониновый синдром

Психостимуляторы

Лекарственные вещества, оказывающие стимулирующее влияние на функции головного мозга, психическую и физическую активность;

Активируют биоэлектрическую активность мозга

Повышают выносливость к физической работе

Изменяют условные рефлексы

Ослабляют и укорачивают сон, вызванный снотворными и наркотиками

Классификация психостимуляторов в зависимости от химического строения

1. Метилксантины

- Кофеин (кофеин-бензоат натрия)

2. Фенилалкиламины

- Амфетамин (фенамин)

3. Фенилалкилсиднонимины

- Мезокарб (сиднокарб) Фепрозидин (сиднофен)

4. Производные пиперидина

- Метилфенилат (Мерелил)

Нейрохимические механизмы действия психостимуляторов

КОФЕИН

1. Угнетение фермента фосфодиэстеразы, накопление внутри нервных клеток цАМФ, усиление метаболических процессов в ЦНС
2. Связь со специфическими аденозиновыми рецепторами мозга, конкурентный антагонизм с аденозином, стимулирующий эффект
3. Развитие привыкания (компенсаторное увеличение количества аденозиновых рецепторов)
4. Эффект последействия

Эффекты кофеина

1. **ЦНС:**
Устраняет сонливость, уменьшает утомляемость, повышает физическую и умственную работоспособность
2. **Респираторная система:**
Аналептический эффект - стимулирует дыхательный центр, повышает его чувствительность к CO_2 .
3. **Сердечно-сосудистая система:**
Прямое стимулирующее действие на сердце.
Стимуляция центра блуждающего нерва
Стимуляция сосудодвигательного центра
4. **Прямое миотропное спазмолитическое действие**
5. **Расслабление гладкой мускулатуры** (бронхи, желчевыводящие пути)
6. **Повышение тонуса и работоспособности поперечно-полосатой мускулатуры**
7. **Усиление диуреза и повышение основного обмена**

Фенамин (амфетамин)

Нейрохимический механизм действия

1. Усиление выброса норадреналина и дофамина в ЦНС и на периферии
2. Угнетение обратного нейронального захвата норадреналина и дофамина в ЦНС и на периферии
3. Прямое стимулирующее адреномиметическое действие
4. Стимуляция активирующего влияния восходящей ретикулярной формации
5. Стимуляция лимбической и угнетение ниастриатной систем

Эффекты амфетамина

1. ЦНС:

- Эйфория, повышение физической и умственной работоспособности, устранение усталости, сонливости,
- повышение коммуникабельности, появление чувства удовлетворения, снижение точности движений,
- тревога, нервозность

2. Респираторная система:

Аналептический эффект

3. Сердечно-сосудистая система:

- Стойкое повышение АД, аритмии

4. Анорексигенный эффект

Показания к применению психостимуляторов

1. Нарколепсия
2. Гипотония
3. Астено-адинамические состояния
4. Аппато-абулический синдром
5. Ступорозные состояния
6. Для коррекции побочных эффектов снотворных, нейролептиков, транквилизаторов
7. При угнетении дыхания
8. У детей с задержкой психического развития
9. Ночной детский энурез

Побочные эффекты психостимуляторов

1. Психические:

- Беспокойство, раздражительность
- Инсомния
- Бред, галлюцинации
- Синдром отмены
- Психическая и физическая зависимость (кофеинизм)

2. Неврологические:

- Тремор конечностей, миоз, повышение сухожильных рефлексов

3. Соматические:

НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (НООТРОПЫ)

Лекарственные средства, обладающие положительным нейрометаболическим действием, повышающие устойчивость мозга к воздействию неблагоприятных факторов различного генеза, оказывающие положительное влияние на высшие психические функции головного мозга - механизм памяти и перцепции

Химическая структура ноотропных средств

1. Производные ГАМК:

- Пирацетам (ноотропил) Аминалон (гаммалон)
Пантогам Пикамилон Натрия оксибутират (ГОМК)

2. Производные пиридоксина:

- Пиридитол Энцефабол

3. Производные фенилпропионовой кислоты:

- Фенибут

4. Производные алкалоидов борвинка:

- Винпоцетин Кавинтон

5. Блокатор Ca^{+} - каналов:

- Циннаризин

6. Гидролизат мозга:

Нейрохимические механизмы действия ноотропов

1. Усиление синтеза дофамина
2. Снижение уровня норадреналина в головном мозге
3. Повышение содержания ацетилхолина и плотности холинергических рецепторов
4. Активация синтеза белка и РНК в нейронах
5. Усиление синтеза АТФ
6. Улучшение кровоснабжения клеток мозга
7. Замедление старения клеток головного мозга

Виды действия ноотропов

1. Ноотропное
2. Психостимулирующее
3. Антиастеническое
4. Транквилизирующее (фенибут, пикамилон, пантогам)
5. Седативное - гипнотическое - (Оксибутират натрия)
6. Вазо-вегетативное
7. Адаптогенное
8. Повышение уровня бодрствования сознания
9. Антипаркинсоническое (пантогам, пирацетам, фенибут)
10. Противосудорожное (пантогам, оксибутират натрия)
11. Антидепрессивное (пирацетам)

Показания к применению нейрометаболических средств

1. Астено-адинамические состояния
2. Астено-депрессивные состояния
3. Энцефалопатические состояния (сосудистые, травматические, инфекционные поражения ЦНС)
4. Нарушения сознания
5. Абстинентный синдром
6. Задержка психического развития
7. Инволюционные атрофические процессы
8. Для усиления действия нейролептиков, транквилизаторов и антидепрессантов и уменьшения их побочных эффектов

Побочные эффекты ноотропов

1. Психические

- Тревога, раздражительность, нарушения сна, повышенная сексуальность
- Парадоксальные реакции: слабость, сонливость

2. Неврологические

- Тремор, повышение сухожильных рефлексов, головокружение

3. Соматические

- Диспептические расстройства, снижение аппетита, нарушение вкуса
- Головная боль
- Повышение АД и обострение сердечной недостаточности
- Субфебрилитет и озноб
- Изменение картины периферической крови (пиридитол)

4. Аллергические

- Кожная сыпь, зуд, гепатит

Противопоказания для применения ноотропов

1. Острые и хронические (декомпенсация) заболевания печени и почек
2. Повышенная чувствительность к препаратам
3. Эпилепсия
4. Коллагенозы
5. Миастения и гипокалиемия (оксибутират натрия)
6. Беременность и лактация

Транквилизаторы

(от лат. Tranquillo делать спокойным, безмятежным)

анксиолитики

малые транквилизаторы

атарактики (невозмутимость, спокойствие духа)

10-20 % населения принимают
транквилизаторы в течение года

В 60% случаев - безконтрольный приём

Основные эффекты транквилизаторов

1. Анксиолитический
2. Седативный
3. Антифобический
4. Гипнотический
5. Стимулирующий
6. Противосудорожный
7. Вегетотропный
8. Миорелаксирующий

Классификация транквилизаторов

1. Бензодиазепины

Ночные

- Мидазолам (дормикум)
- Флунитразепам (рогипнол)
- Флуразепам (далман)
- Хлоразепат (транксен)
- Реладорм
- Нитразепам (радедорм)
- Триазолам (хальцион)
- Феназепам
- Диазепам (реланиум, седуксен)
- Темазепам (сигнопам)
- Хлордiazепоксид (элениум)

Дневные

- Гидазепам
- Клобазан (фризиум)
- Тофизепам (грандаксин)
- Медазепам (рудотель)

Классификация бензодиазепинов в зависимости от силы снотворного эффекта



2. Производные пропандиола

- Мепробамат (мепротан)

3. Производные дифенилметана

- Амизил (бенактизин)

4. Производные триметоксибензойной кислоты

- Триоксазин (дневной)

5. Производные азапирона

- Буспирон (дневной)

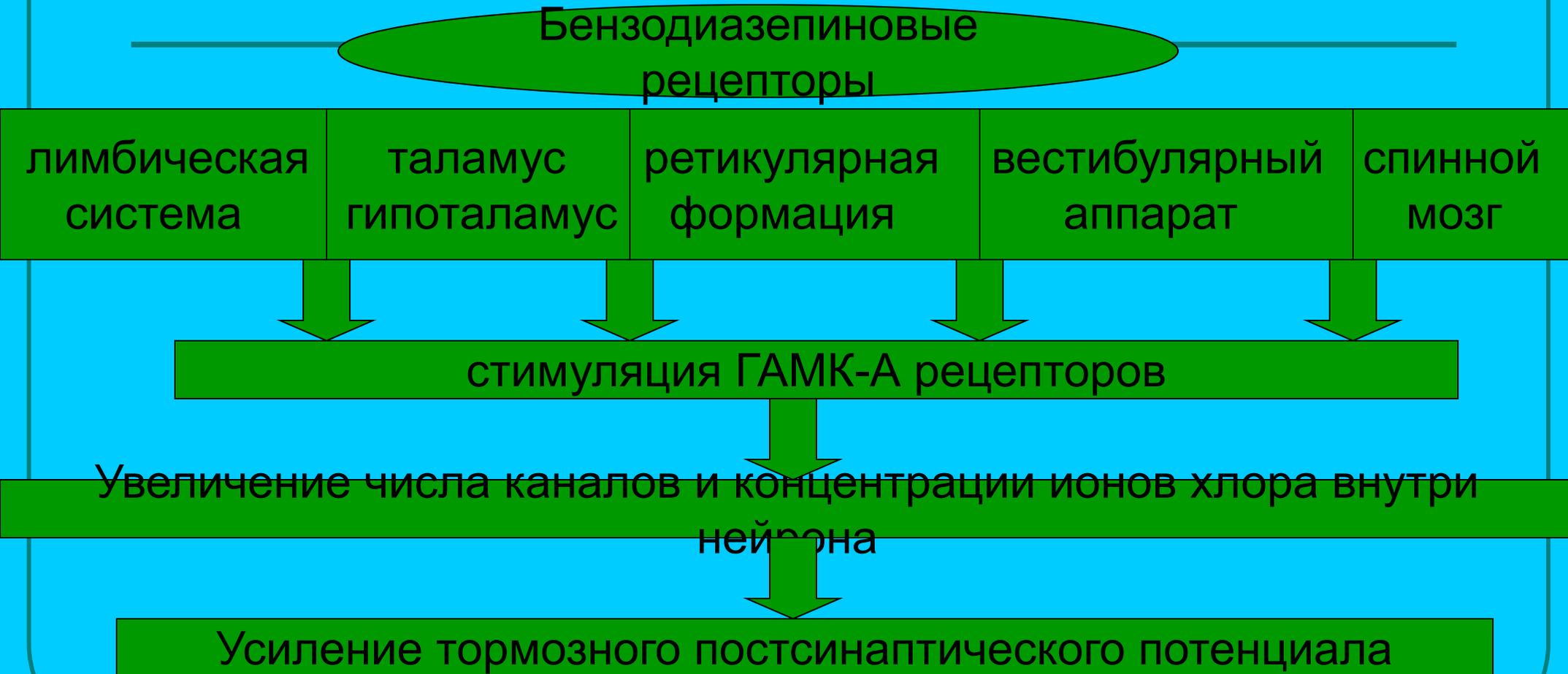
6. Циклопирролоны

- Зопиклон (имован)

6. Имидазоперидины

- Золпидем

Нейрохимические механизмы действия транквилизаторов



Механизмы действия транквилизаторов

Анксиолитическое действие -

угнетение серотонинергической системы

Седативный, снотворный эффект -

угнетение нор- и адренергической системы

Миорелаксация-

угнетение передачи нервного возбуждения в спинном мозге и ретикулярной формации

Противосудорожное действие -

угнетение межнейронной передачи возбуждения
в ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Фармакокинетические особенности транквилизаторов

1. Пик концентрации транквилизаторов
варьирует от 0,5 до 10 часов

Классификация транквилизаторов по длительности действия

Короткого действия
(до 10 часов)

Триазолам
Тофизепам

Среднего действия
(до 24 часов)

Алпразолам
Темазепам
Клобазам
Флунитразепам

Длительного действия
(свыше 24 часов)

Диазепам
Клоназепам
Ниразепам
Медазепам
Хлордиазепоксид

Показания к применению транквилизаторов

1. **Неврозы**
2. **Неврозоподобные состояния**
3. **Нарушения сна**
4. **Премедикация**
5. **Эпилепсия**
6. **Гипертонус мышц (столбняк).**
7. **Абстинентный синдром.**
8. **Обсессивно-фобические расстройства**

Побочные эффекты транквилизаторов

1. Лекарственная зависимость.

2. Психические ПР:

Сонливость, заторможенность, вялость, нарушение памяти и внимания, медленное реагирование

3. Парадоксальные реакции:

Усиление тревоги, страха (снижение обмена серотонина), депрессии

4. Неврологические ПР:

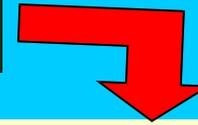
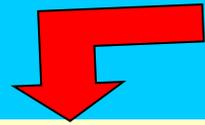
Шаткость походки, нистагм, тремор, нарушение речи и глотания

5. Соматовегетативные ПР:

Гипотония, замедление сердечного ритма, остановка дыхания, снижение аппетита, снижение секреции HCl, запор, металлический вкус во рту.

Лекарственные взаимодействия транквилизаторов

Транквилизаторы



Усиливают действие:

- Антидепрессантов
- Наркотических анальгетиков
- Средств для наркоза
- Снотворных
- Миорелаксантов
- Нейролептиков
- Алкоголя
- Сердечных гликозидов
- Антипаркинсонических средств

Снижают действие:

- Оральных контрацептивов
- Противосудорожных средств
- Непрямых антикоагулянтов
- Противопоказана комбинация с необратимыми ИМАО

Нейротрансмиттерные системы при тревоге и депрессии

Тревога

- Гиперреактивность норадренергической системы
- Ослабление эффектов ГАМК - ергической системы

Депрессия (моноаминовая гипотеза)

- Снижение уровня серотонина (5 - НТ)
- Снижение уровня норадреналина
- Дисрегуляция Г Г Н - системы
(гиперкортизолемиа, повышение норадреналина и АКТГ в плазме)

По данным национального исследования коморбидности (NCS, 1994), депрессия встречается у 13% мужчин и 22% женщин.