

ФАРМАКОЛОГИЯ ЦНС

Психотропные средства

Нейролептики

(Антипсихотические средства)

Анксиолитики

(Транквилизаторы)

Психотропные средства

- регулируют психическое и эмоциональное состояние человека
- применяются при нарушениях психической деятельности

Группы психотропных средств

:

- Антипсихотические средства (нейролептики)
- Антидепрессанты
- Нормотимические средства
- Анксиолитические средства (транквилизаторы)
- Седативные средства
- Психостимуляторы
- Ностропики

Антипсихотические средства (нейролептики)

- **обладают антипсихотическими свойствами** – способностью устранять продуктивную симптоматику психозов – расстройства :
 - мышления (бред),
 - восприятия (слуховые, зрительные галлюцинации и т.п.),
 - двигательной активности (психомоторное возбуждение)

Психоз - признак ряда заболеваний головного мозга с наиболее тяжелым течением у больных **шизофренией**

в этиологии **шизофрении** (от греческого «расщепление души»: шизо - расщепляю, френ - душа)

играют ключевую роль генетические нарушения:

- это комбинированная патология многих генов,
- зависит и от окружающей среды.

Патогенез шизофрении

- нарушение развития отдельных областей головного мозга
- неправильная миграция нейронов у плода

«Биохимическая», «дофаминовая» теория

— перевозбуждение D_2 -рецепторов
мезолимбической области —

вызывает «позитивные» симптомы
шизофрении,

- — гипостимуляция соответствующих D_4 -рецепторов мезокортикальной системы — развитие «негативных» симптомов

В последнее время изучается роль:

- центральных серотонинергических структур
- реципрокные отношения этих структур с дофаминергической системой.

Кроме основного, антипсихотического,
действия — **эффекты:**

- седативный (общее успокоение, устранение состояния возбуждения, в том числе двигательного),
- анксиолитический (устранение психического напряжения, страха, тревоги),
- потенцируют действие средств для наркоза, снотворных, наркотических анальгетиков, алкоголя.

Рецепторный компонент в действии нейролептиков

- Антипсихотический эффект:
 - блокада дофаминовых D₂-рецепторов мезолимбической системы — устранение позитивной симптоматики психозов (бреда, галлюцинаций)
 - блокада серотониновых 5-HT₂-рецепторов — уменьшение негативной (дефицитарной) симптоматики (эмоциональной индифферентности, бедности речи, ангедонии и ассоциальности) и когнитивных нарушений
- Седативное действие:
 - блокада центральных гистаминовых H₁- и α-адренорецепторов.

Классификация

1. «Типичные» антипсихотические средства

Производные фенотиазина

- а) Аليفатические производные

**Хлорпромазина гидрохлорид (Аминазин),
Левомепромазин;**

- б) Пиперазиновые производные

**Перфеназина гидрохлорид (Этаперазин),
трифлуоперазина гидрохлорид (Трифтазин),
флуфеназина гидрохлорид (Фторфеназин);**

- в) Пиперидиновые производные

Тиоридазин (Сонапакс), пипотиазин (Пипортил)

Производные тioxсaнтeнa

Хлорпротиксен

Производные бутирoфeнoнa

Галоперидол, дроперидол

**2. «Атипичные» антипсихотические средства
(препараты второго поколения)**

Бензамиды

Сульпирид

Производные

бензодиазепина

Клозапин, Оланзапин

Производные

бензизоксазола

Рisperидон

«Типичные» и «атипичные» нейролептики

различаются в основном по способности вызывать экстрапирамидные нарушения!

у «типичных» нейролептиков эта способность выражена в *наибольшей степени* за счет блокады D_2 -рецепторов нигростриатной системы.

Кроме того они:

- практически не влияют на *негативную симптоматику психоза***
- не влияют на *когнитивные нарушения*.**

У «атипичных» экстрапирамидные нарушения — в наименьшей степени.



Хлорпромазин

Хлорпромазин

- **Первый представитель нейролептиков**
- **оказывает антипсихотическое действие**
- **анксиолитическое действие,**
- **потенцирует действие средств, угнетающих ЦНС.**

- ***Седативное действие*** (блокада α -адренорецепторов восходящей ретикулярной формации ствола мозга)

- устранение аффективных реакций,

- понижение двигательной активности.

- В больших дозах — ***снотворный эффект*** (поверхностный сон).

- ***Мышечнорасслабляющее действие***, снижение двигательной активности — угнетение супраспинальной регуляции мышечного тонуса — ослабление активирующего влияния ретикулярной формации на спинной мозг.
- ***Каталептогенное действие*** (*восковая гибкость*) — расстройство в двигательной сфере: больной застывает, может длительно удерживать сложные, неудобные позы — изолированное выключение коры головного мозга.

• ***Противорвотное действие*** —
блокада D_2 -рецепторов в
пусковой (триггерной) зоне
рвотного центра.

• ***Гипотермическое действие*** —
↓ центра терморегуляции в
гипоталамусе —

— ↑ теплоотдача —

дополняется расширением
сосудов кожи — блокада α -
адренорецепторов.

- **Блокада D₂-рецепторы тубероинфундибулярной системы :**

- **↑ секреция пролактина, гормона роста в передней доле гипофиза (дофамин ↓):**

- **расстройство менструального цикла,**
- **галакторея у женщин,**
- **гинекомастия у мужчин,**
- **импотенция.**

Понижение АД — механизмы:

- **блокада периферических α -адренорецепторов сосудов**
- **угнетение сосудодвигательного центра**

— может вызвать ортостатическую гипотензию

— гипотензия может привести к рефлекторной тахикардии.

Периферический М-холиноблокирующий эффект:

- **снижение секреции слюнных,**
- **бронхиальных,**
- **пищеварительных желез,**
- **снижение моторики желудочно-кишечного тракта и др.**

Антигистаминное действие —

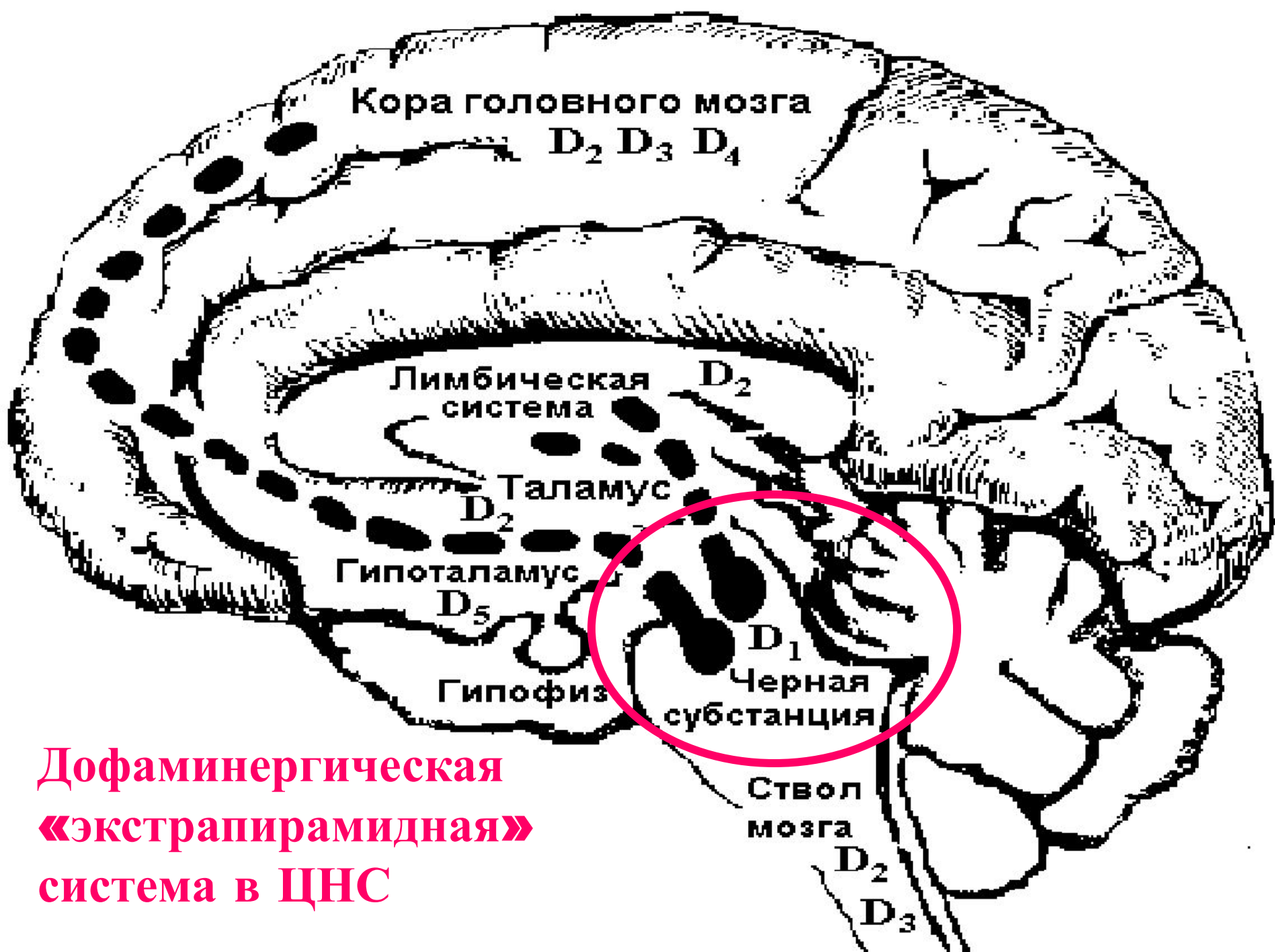
- **блокирует гистаминовые Н1-рецепторы — одна из составляющих в механизме седативного действия,**
- **блокада периферических Н1-рецепторов — противоаллергическое действие.**

ПОКАЗАНИЯМИ К ПРИМЕНЕНИЮ

- **Шизофрения и другие психозы с проявлением агрессивности,**
- **психомоторное возбуждение,**
- **маниакальное состояние,**
- **острые галлюцинаторно-бредовые состояния,**
- **состояния тревоги, страха, эмоционального напряжения,**
- **подготовка к анестезии (премедикация),**
- **потенцирование наркоза,**
- **купирование тяжелой рвоты, икоты.**

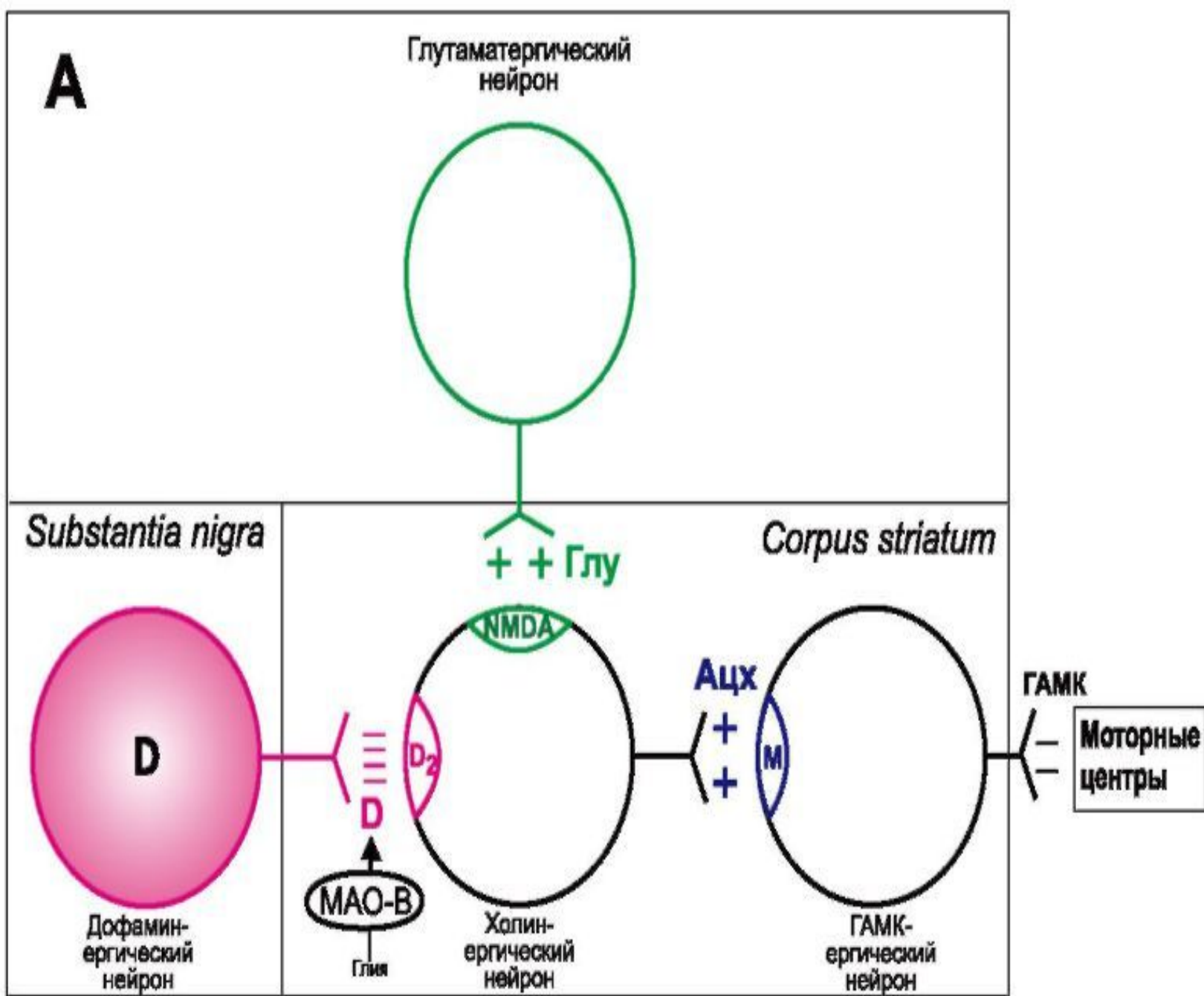
ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- экстрапирамидные расстройства связаны с блокадой D_2 -рецепторов в неостриатуме (симптомы паркинсонизма — тремор, мышечная ригидность, двигательная заторможенность) — отмена препарата назначение центральных холиноблокаторов (**Циклодол**);
- злокачественный нейролептический синдром (повышение тонуса скелетных мышц, гипертермия, вегетативные нарушения: колебания АД, тахикардия и

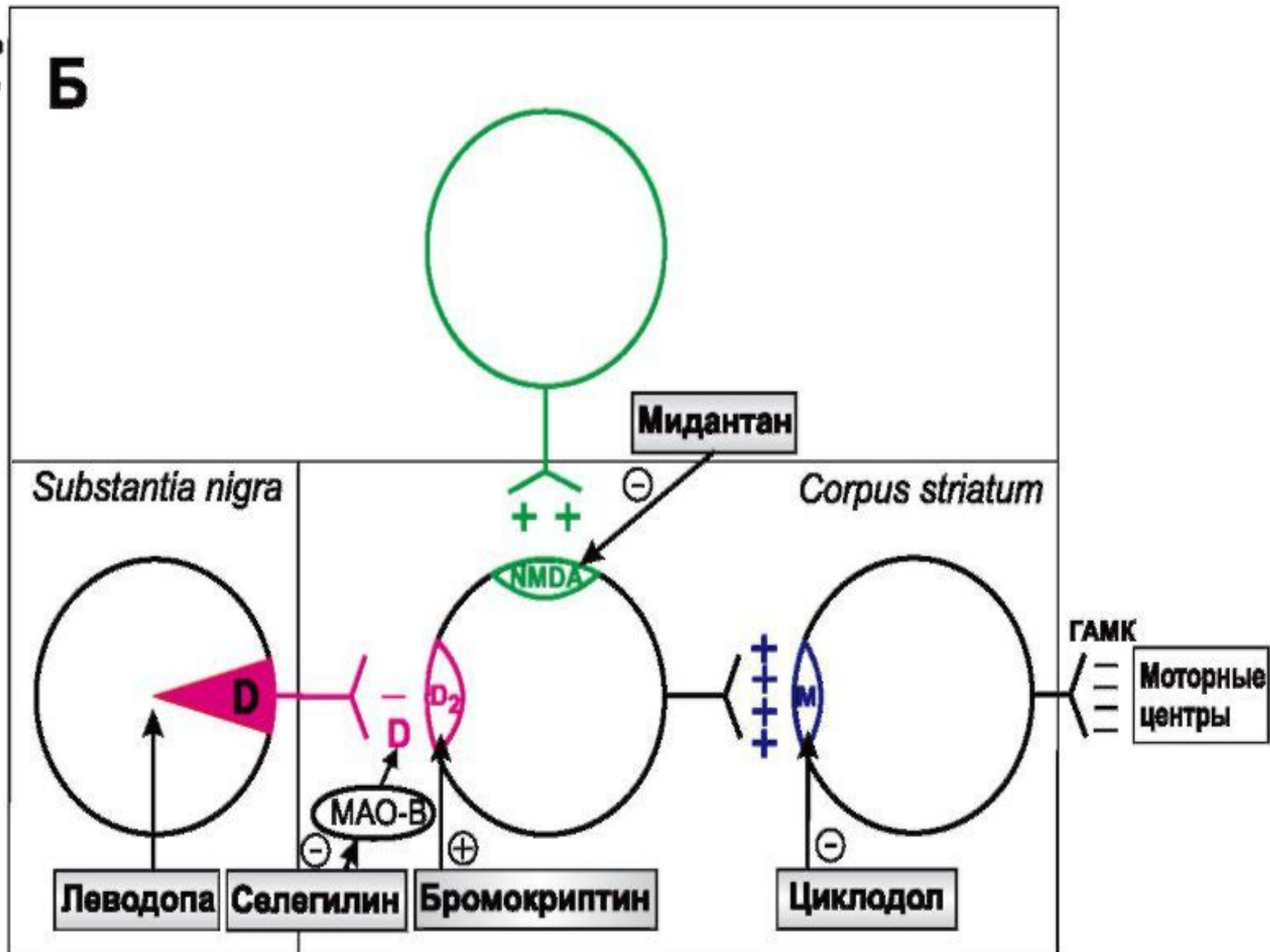


**Дофаминергическая
«экстрапирамидная»
система в ЦНС**

Норма



Б



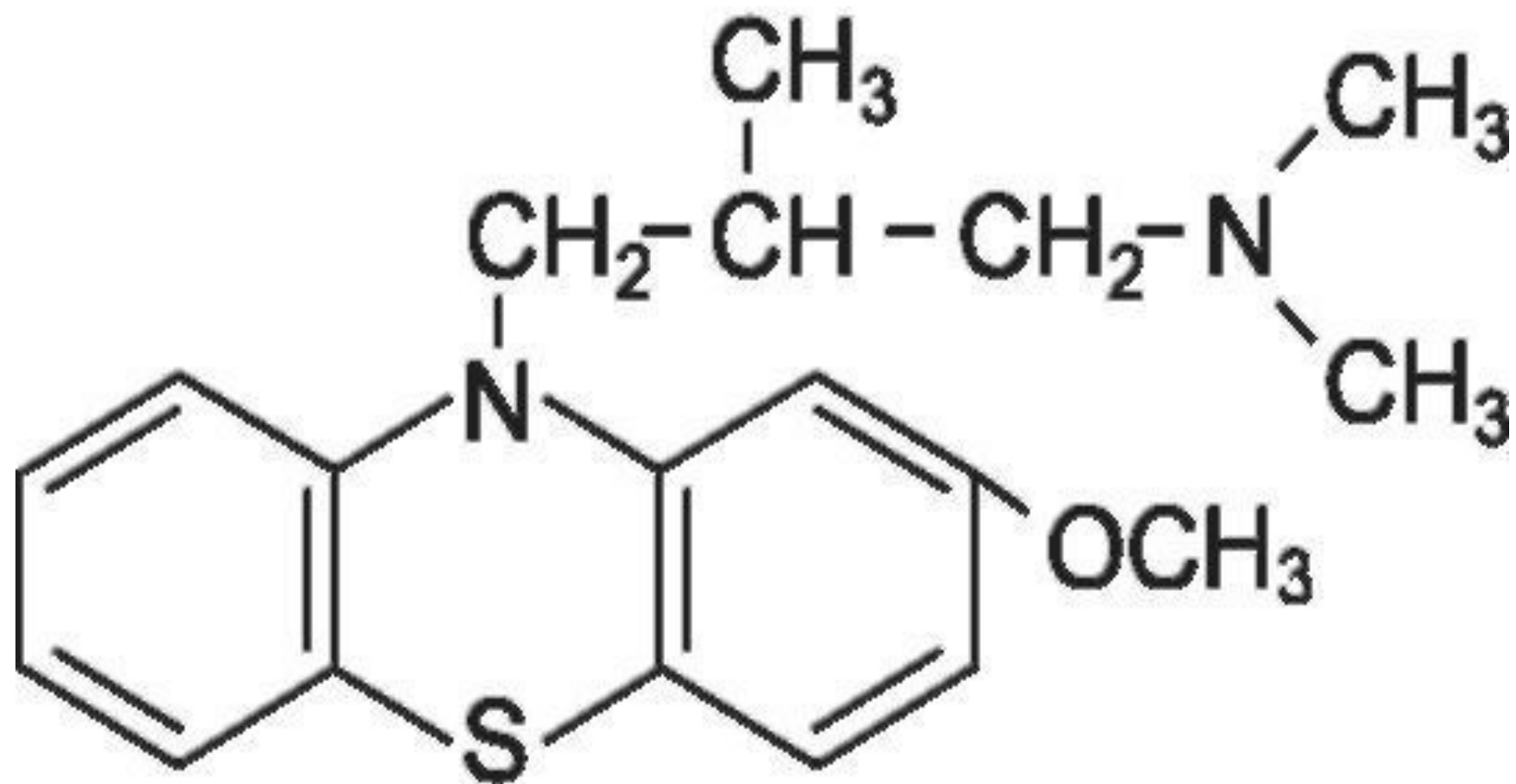
Глу – глутамат; D – дофамин;

Ацх – ацетилхолин; ГАМК – γ-аминомасляная кислота;

NMDA – глутаматные NMDA-рецепторы; MAO-B – моноаминоксидаза В

M – м-холинорецептор; D₂ – дофаминовый D₂-рецептор

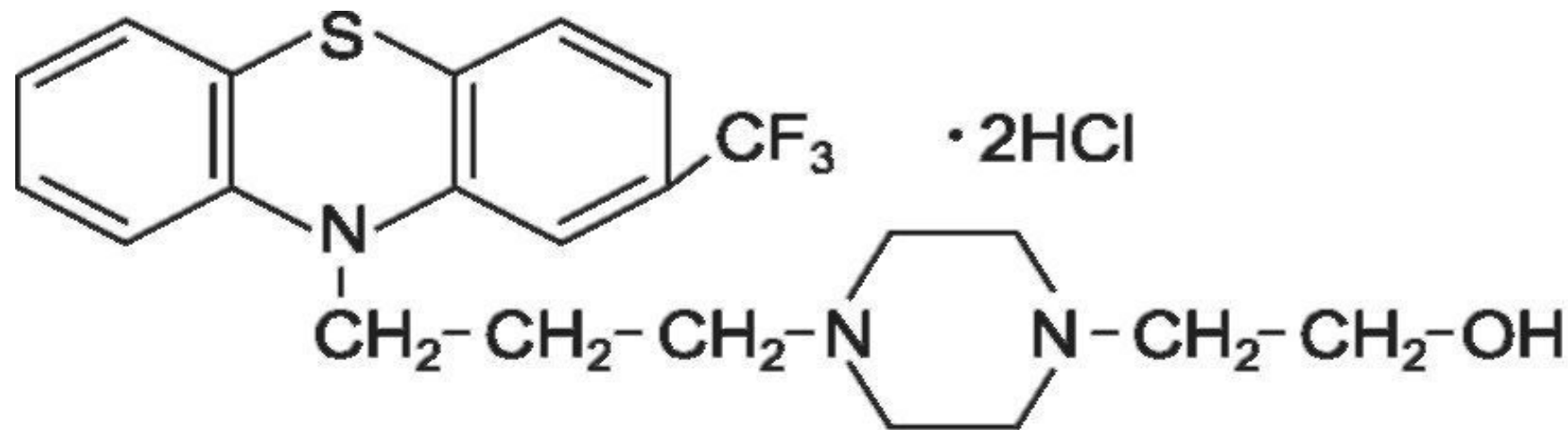
- сонливость, депрессии,
- дезориентация,
- ортостатическая гипотензия,
- возможны аллергические проявления на коже и слизистых оболочках,
- агранулоцитоз,
- гемолитическая анемия,
- фотосенсибилизация и пигментация кожи,
- контактный дерматит.



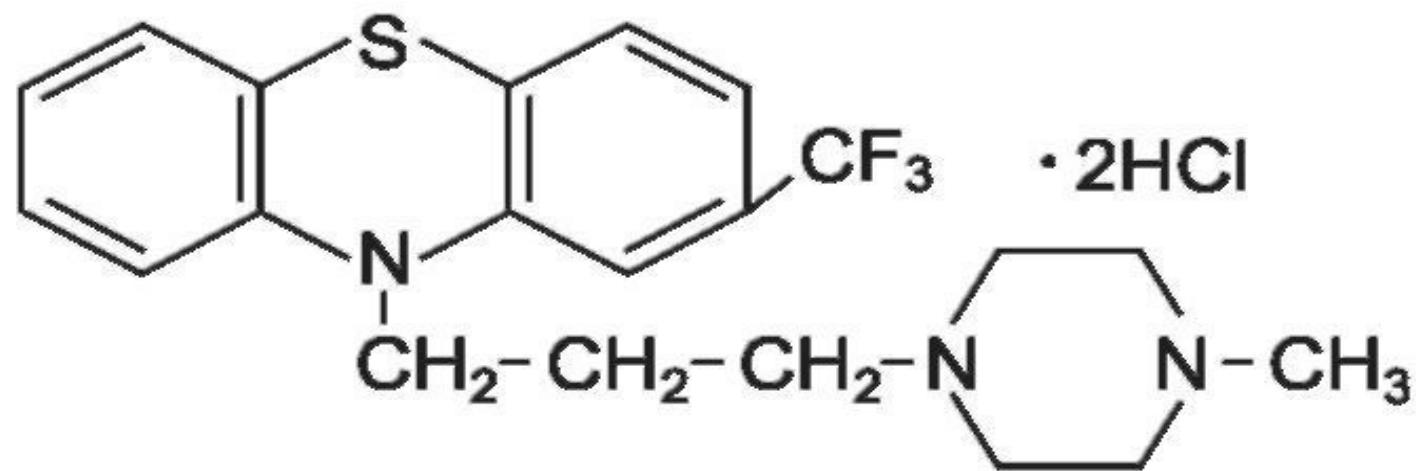
Левомепромазин

Левомепромазин

- ↓ **активность**
- **Обладает некоторой антидепрессивной активностью**
- **седативный эффект развивается быстро.**



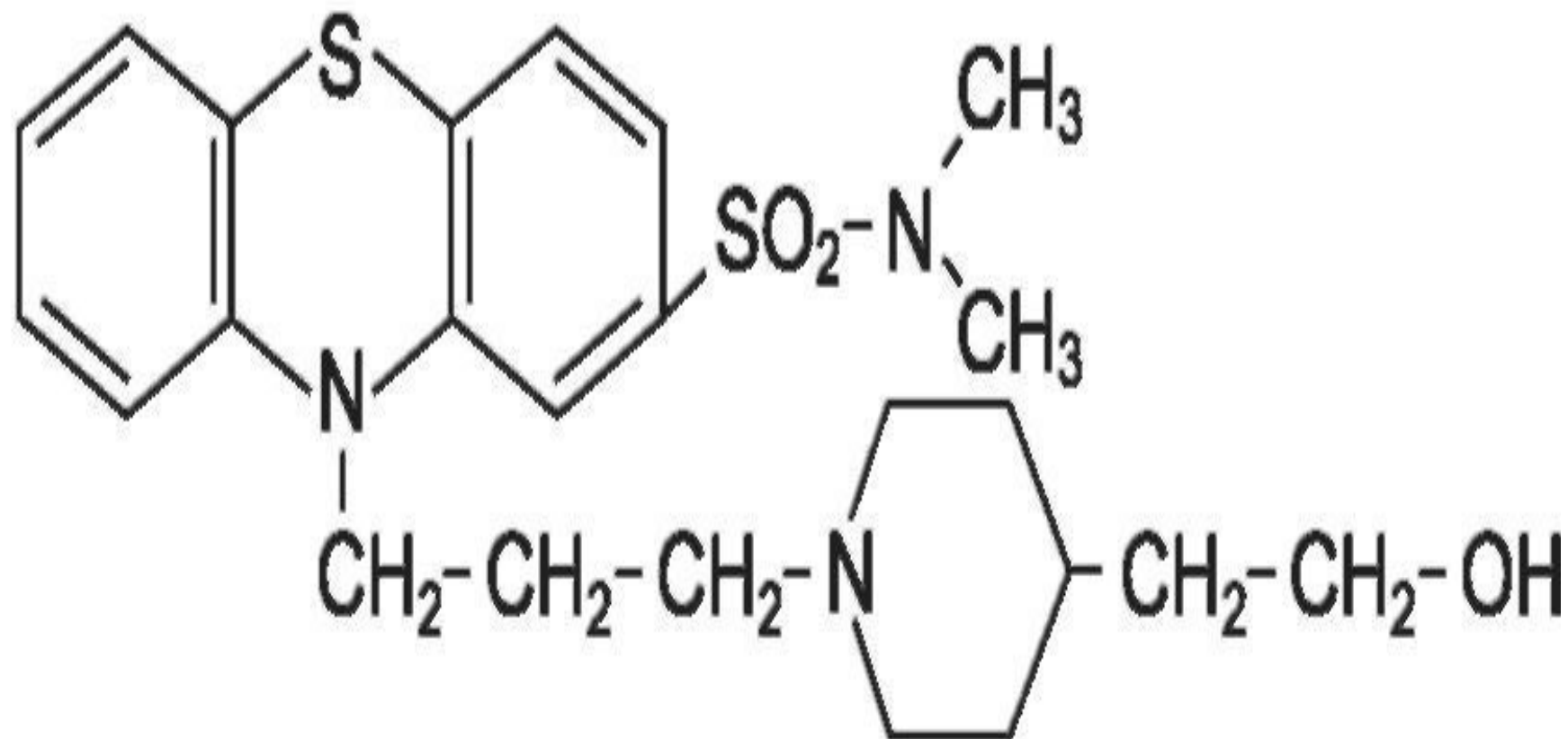
Флуфеназина гидрохлорид



Трифлуоперазина гидрохлорид

Пиперазиновые производные

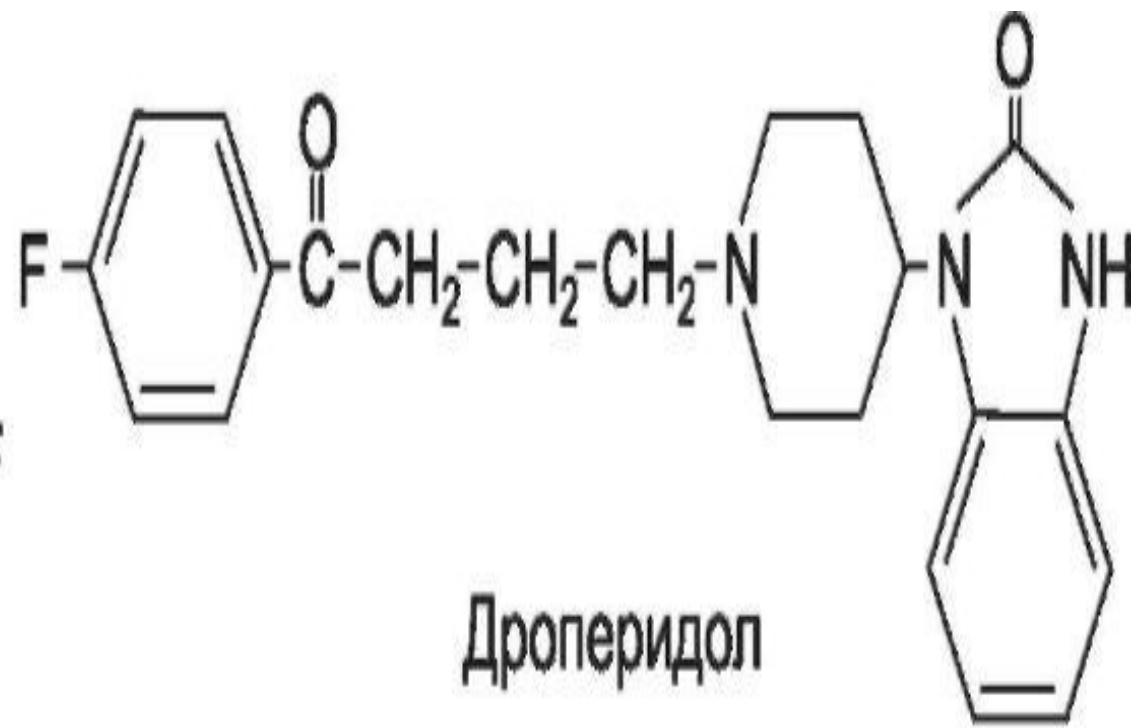
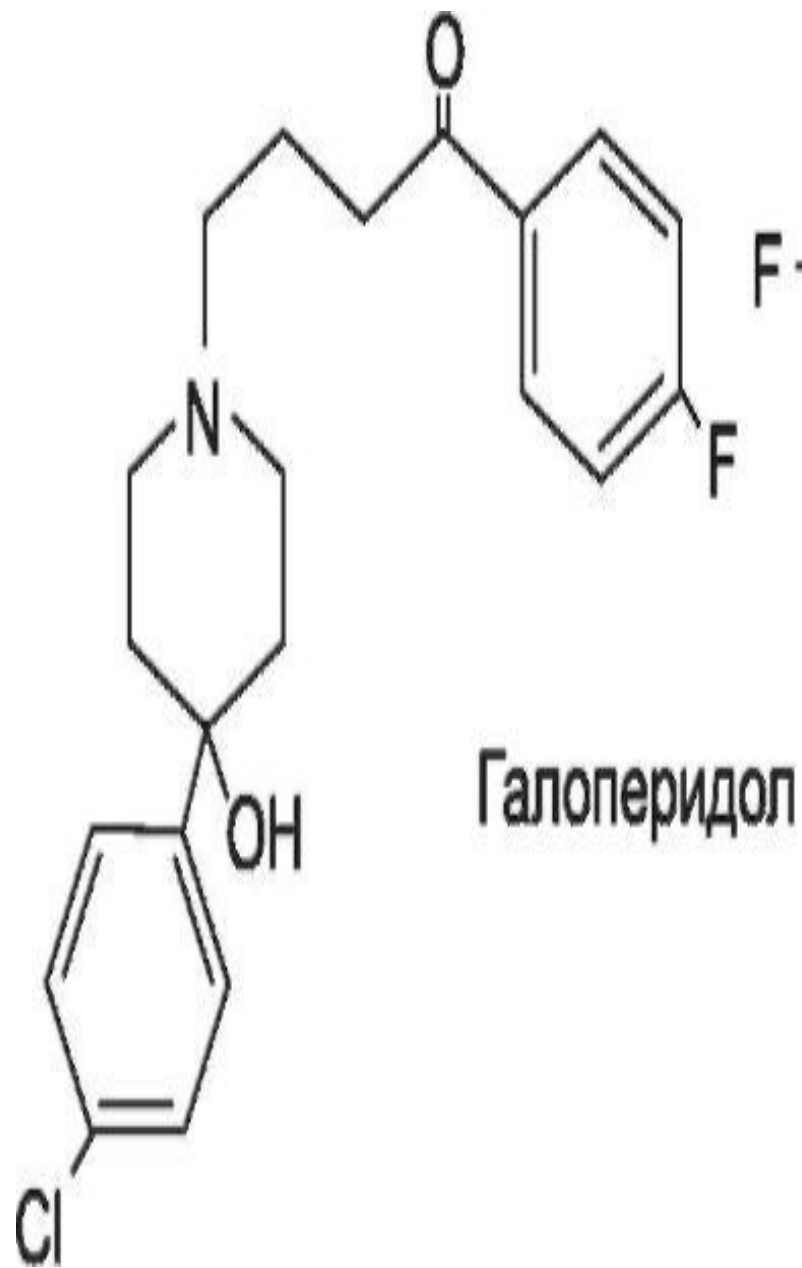
- **сильное антипсихотическое действие, с активирующим (энергизирующим) эффектом,**
- **противорвотное действие выражено в ↑ степени,**
- **менее выражено седативное, гипотензивное действие,**
- **чаще вызывают экстрапирамидные расстройства.**



Пипотиазин

Пиперидиновые производные

- **умеренная антипсихотическая активность,**
- **слабо выраженная способность вызывать экстрапирамидные расстройства и нейроэндокринные побочные эффекты,**
- **умеренный седативный эффект,**
- **не вызывают сонливости,**
- **обладают холиноблокирующей активностью,**
- **интересны для применения у пациентов пожилого возраста.**



Производные бутирофенона

- ***выраженная антипсихотическая активность***

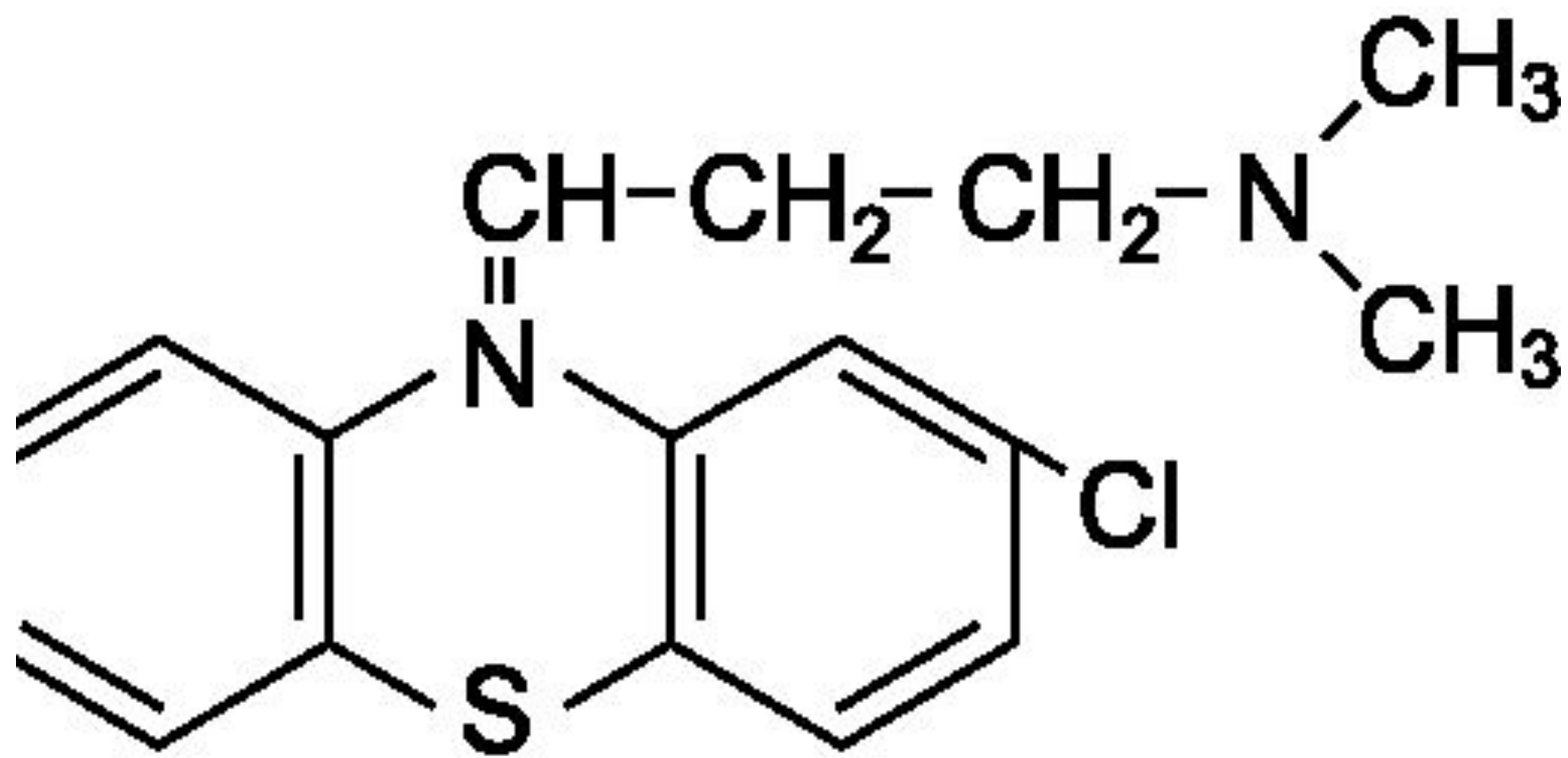
в 50- 100 раз превосходят

фенотиазиновые производные,

- **практически не вызывают снижения АД,**

- **хорошо всасываются из ЖКТ,**

- **Препараты этой группы вызывают выраженные экстрапирамидные нарушения.**



Хлорпротиксен

Хлорпротиксен

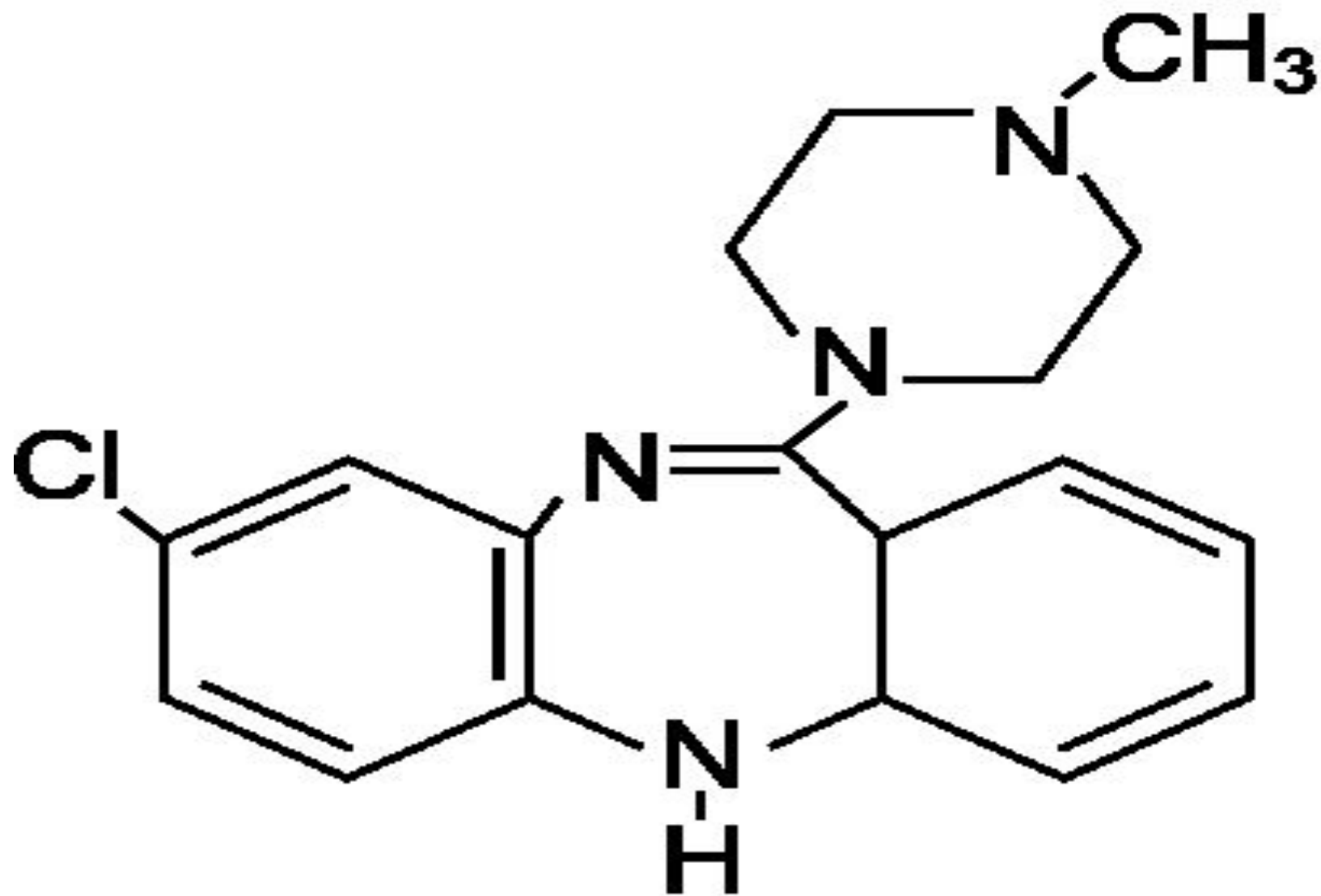
- **обладает антидепрессивной активностью,**
- **↓ антипсихотическое действие,**
- **в обычных дозах практически не вызывает экстрапирамидных расстройств,**
- **Назначается в малых дозах при невротических расстройствах, нарушениях сна и кожном зуде.**

Атипичные антипсихотические средства

- **эффективны как в отношении продуктивной, так и негативной симптоматики психозов, и когнитивных расстройств.**

Механизм антипсихотического действия связан с реципрокным взаимодействием серотонинергических $5HT_2A$ -рецепторов и дофаминергических D_2 -рецепторов : оптимальное сбалансированное воздействие на D_2 -

**— блокада серотониновых 5-HT_{2A}-рецепторов в нигростриатной и тубероинфундибулярной системах реципрокно повышает дофаминовую активность в этих структурах,
— что уменьшает выраженность побочных явлений (экстрапирамидных расстройств, гиперпролактинемии и др.), свойственных типичным нейролептикам.**



Клозапин

Клозапин

- высокая эффективность
- седативный эффект, но не вызывает заторможенность
- редко (1% случаев) вызывает экстрапирамидные нарушения.

Блокирует:

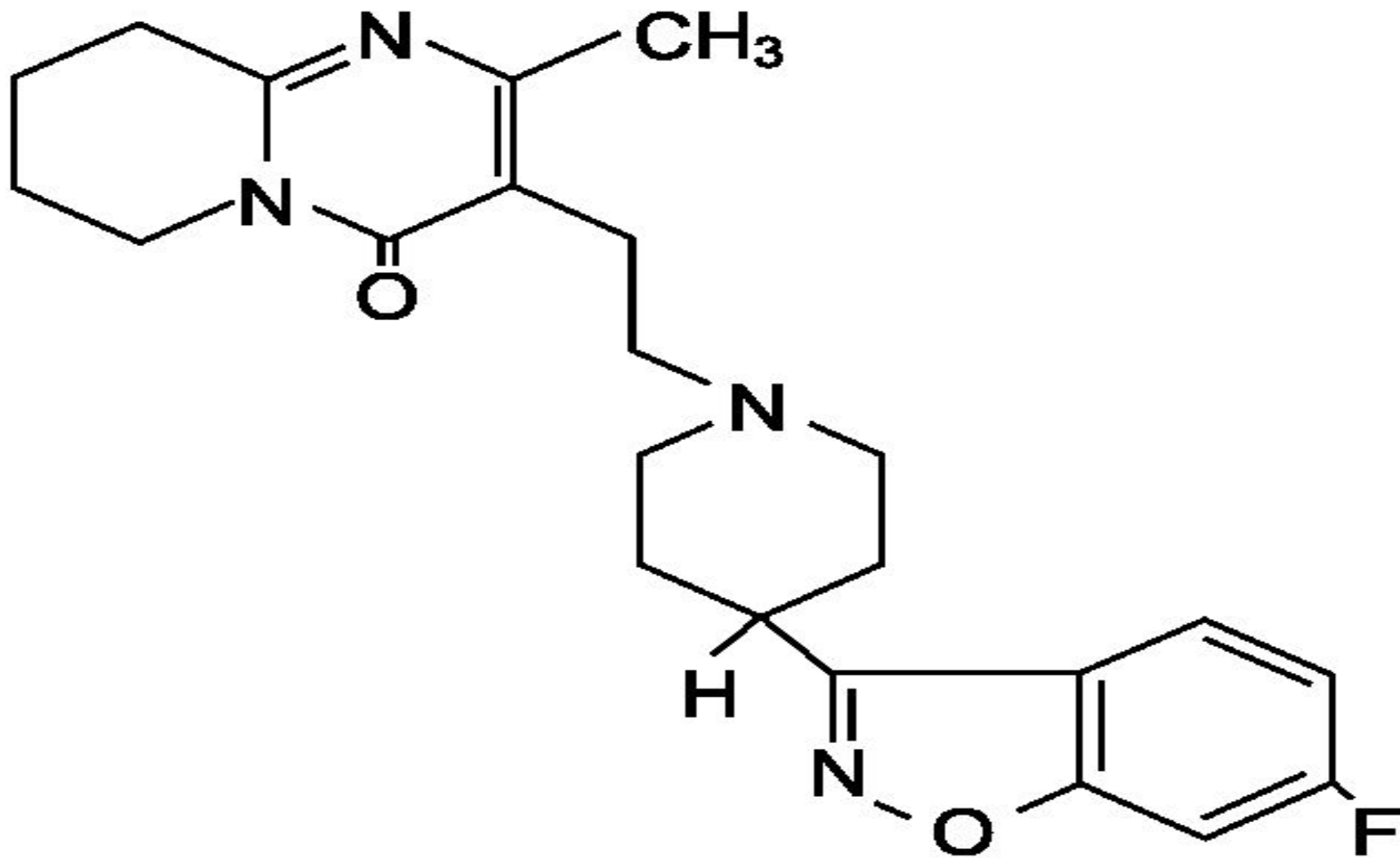
- дофаминовые D_4 -рецепторы,
- серотониновые $5-HT_{2A}$ -рецепторы,
- м-холинорецепторы,
- α_1 -адренорецепторы головного мозга.

Наиболее серьезный побочный эффект — гранулоцитопения (вплоть до агранулоцитоза) —

- лечение проводить под контролем состава периферической крови.

Оланзапин

- более эффективен в лечении негативной симптоматики.
- в сравнении с клозапином в меньшей степени влияет на картину крови.



Рисперидон

Рисперидон

— чаще, чем другие атипичные нейролептики, вызывает экстрапирамидные расстройства.

- в малых дозах — атипичный нейролептик,
 - в высоких - типичный нейролептик
- эффективен в лечении резистентных форм шизофрении, в том числе к галоперидолу.

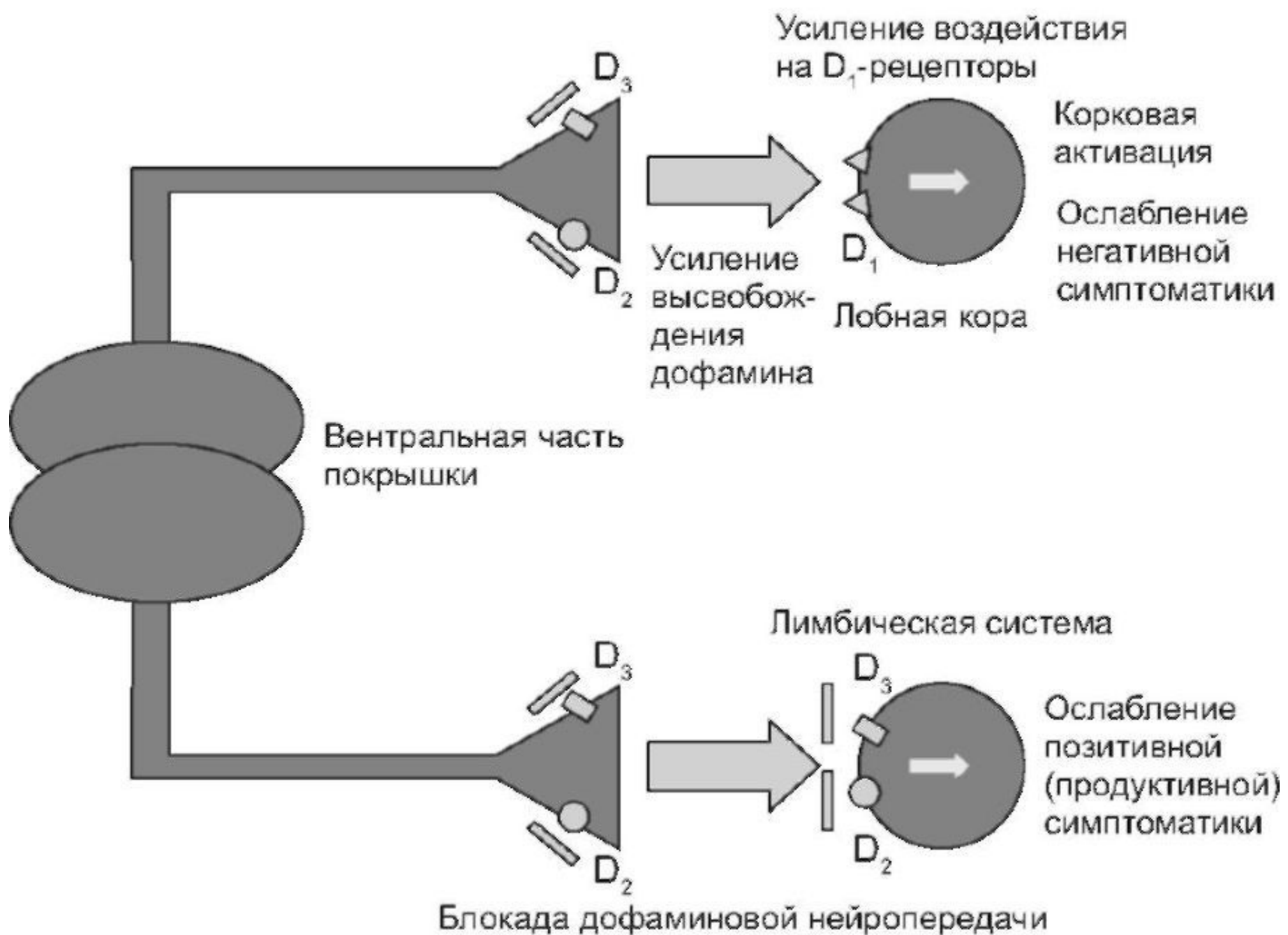
Амисульпирид

В лобной коре в малых дозах:

- блокирует пресинаптические D_2 - и D_3 -дофаминовые рецепторы
- повышает выделение дофамина
- облегчает дофаминергическую передачу (D_1),
- ослабление негативной симптоматики,

В лимбической системе:

- блокирует постсинаптические D_2 - и D_3 -рецепторы,
- нейтрализует дофаминергическое влияние на пресинаптические рецепторы
- уменьшает позитивные признаки психоза



Амисульприд

- препарат выбора для купирования острых эпизодов шизофрении,
- средство для коррекции нейрокогнитивных нарушений,
- в низких дозах один из лучших препаратов для лечения негативной симптоматики.

Анксиолитики (от лат. *anxius* — тревожный, находящийся в страхе, и *lysis* — растворение, устранение), транквилизаторы (от лат.

tranquillare — спокойствие, покой).

- **Лекарственные средства, которые уменьшают выраженность тревоги и страха. Устраняют беспокойство, эмоциональную напряженность**

Классификация

1. Агонисты

бензодиазепиновых

рецепторов (диазепам,

феназепам и др.)

2. Агонисты серотониновых

рецепторов (буспирон)

3. Вещества разного типа

действия (амизил и др.)

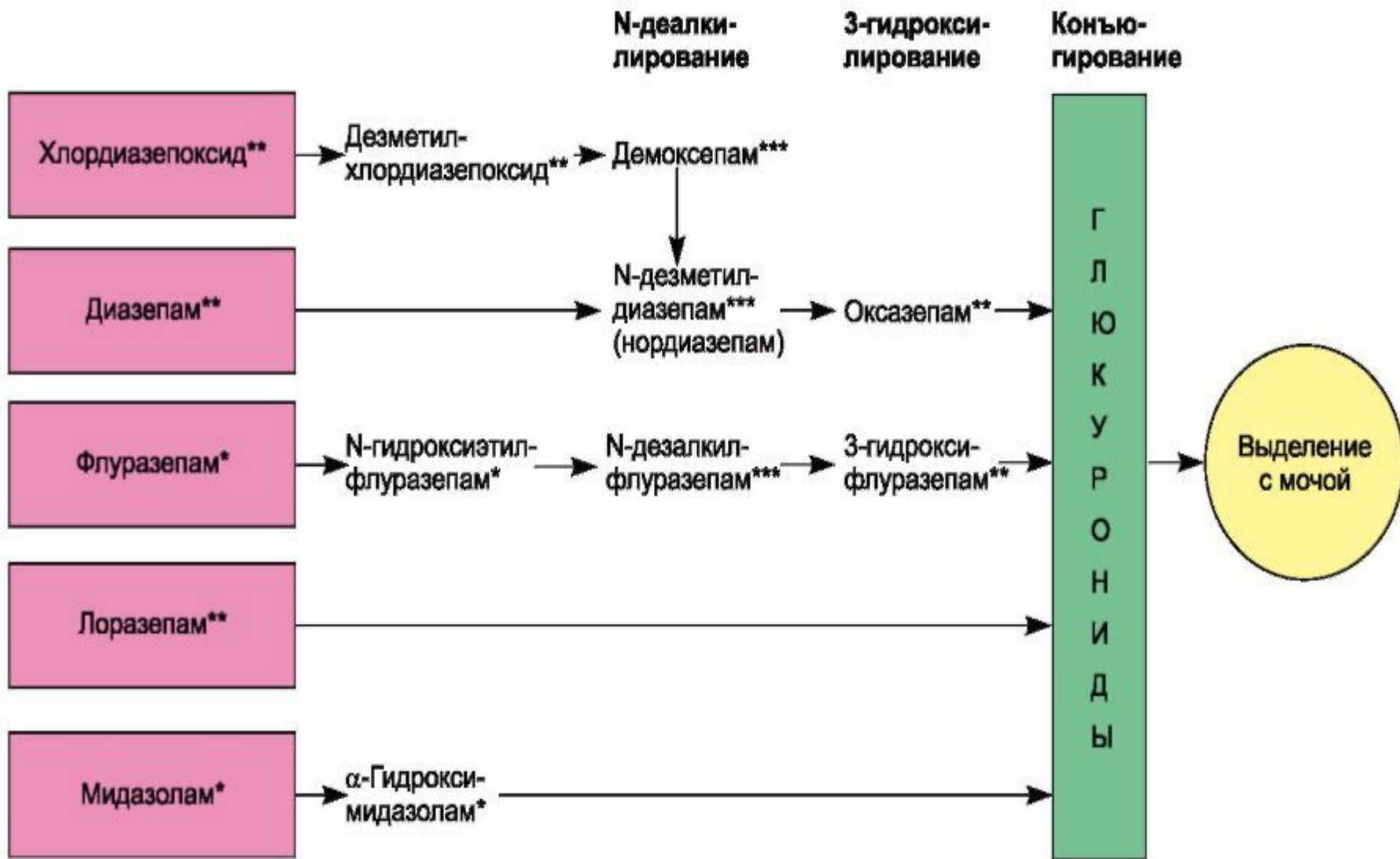
Производные бензодиазепина (БД)

Классификация по продолжительности действия

1. Длительного действия 24-48 ч (феназепам, диазепам, хлордиазепоксид)
2. Средней продолжительности действия 6-24 ч (нозепам, лоразепам, алпразолам)
3. Короткого действия менее 6 ч (Триазолам, мидазолам)

медазепам – «дневной» транквилизатор (седативное, снотворное и миорелаксирующее действие выражены в минимальной степени).

Основные пути метаболизма бензодиазепинов



* $t_{1/2} < 6$ ч.

** $t_{1/2} 6 - 20$ ч.

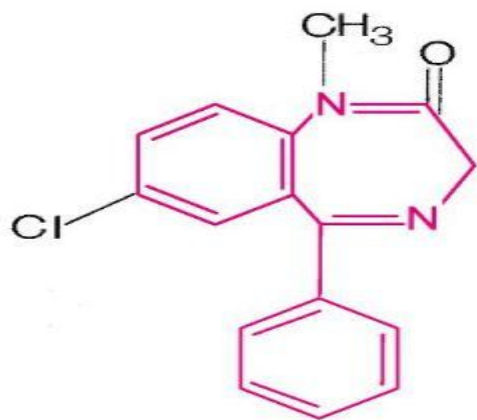
*** $t_{1/2} > 20$ ч.

Фармакокинетика некоторых бензодиазепиновых анксиолитиков

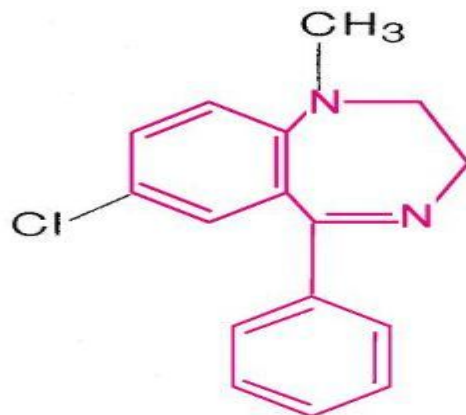
| Препарат | Биодоступность при введении внутрь, % | Время накопления максимальной концентрации в плазме крови, ч | Связывание с белками плазмы крови, % | Некоторые активные метаболиты (и их $t_{1/2}$, ч) | Общая продолжительность действия, ч |
|-------------|---------------------------------------|--|--------------------------------------|--|-------------------------------------|
| Диазепам | 90–100 | 1–1,5 | 97–99 | Дезметил- дiazepam (40–120) | 24–48 |
| Флуразепам | * | 0,5–1 | ~97 | Дезалкил- флуразепам (47–100) | 24–48 |
| Альпразолам | 75–100 | 0,5–3 | ~70 | — | ~24 |
| Клоназепам | 70–100 | 1,5–3 | ~86 | — | ~24 |
| Лоразепам | 90–100 | 1,2–2,6 | ~90 | — | 12–18 |
| Нитразепам | 54–98 | 2–3 | ~87 | — | 18–24 |
| Нозепам | ≤100 | 1–4 | ~97 | — | 12–18 |
| Темазепам | <100 | 1–2 | ~96 | — | 12–18 |

Химические структуры некоторых анксиолитиков

Производные бензодиазепина



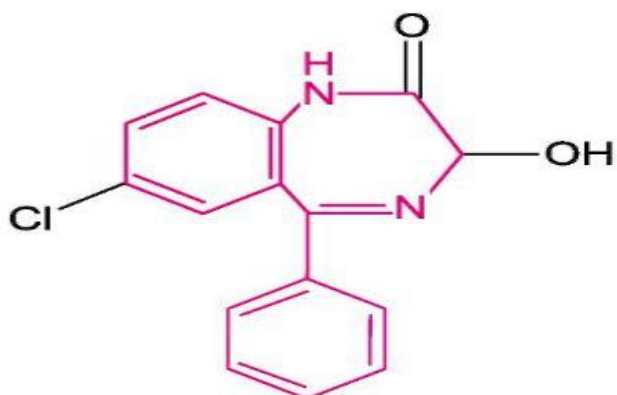
Диазепам



Мезапам



Феназепам

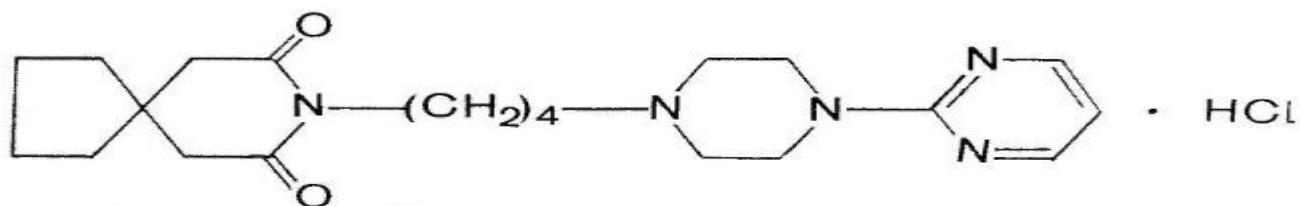


Нозепам



Лоразепам

Производное азаспиродекандиона



Бупирона гидрохлорид

Фармакологические эффекты БД :

- **Анксиолитический (устранение чувства тревоги, страха, напряжения)**
- **Седативный**
- **Снотворный**
- **Противосудорожный**
- **Миорелаксирующий центральный:**
- **угнетение спинальных полисинаптических рефлексов**
- **нарушение их супраспинальной регуляции.**

Фармакологические эффекты БД :

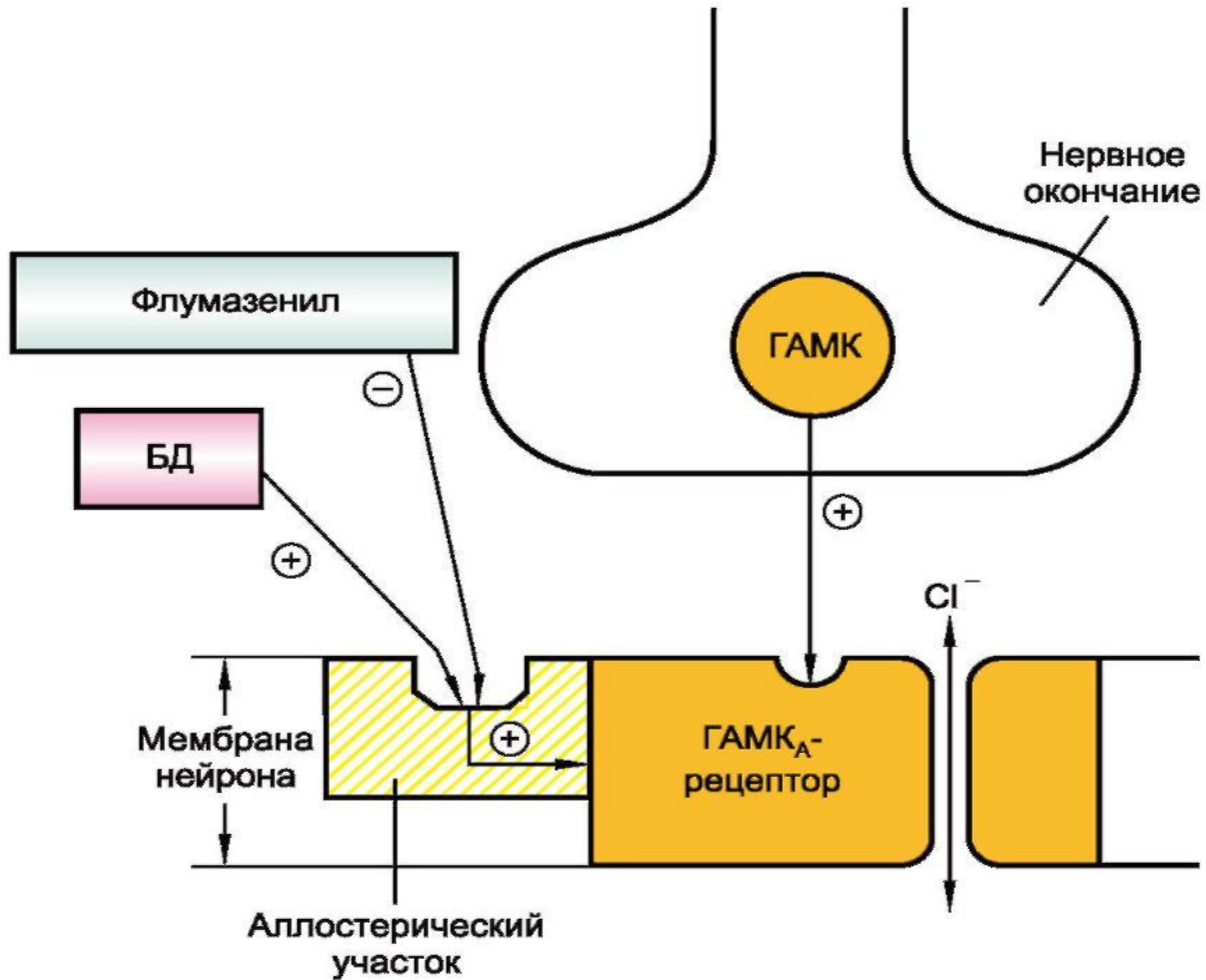
- **Амнестический:**
вызывают антероградную амнезию, примерно на 6 часов, что используется для премедикации перед хирургическими операциями.

МЕХАНИЗМ АНКСИОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ БД

— усиление ГАМК-ергического торможения в центральной нервной системе.

Комплекс ГАМК_A-рецептор – Cl-канал содержит модулирующий бензодиазепиновый рецептор — аллостерический участок, стимуляция которого вызывает:

- конформационные изменения ГАМК_A-рецептора,
- повышение его чувствительности к ГАМК,
- усиление влияния ГАМК на проницаемость мембран для ионов хлора (чаще открываются хлорные каналы)
- больше ионов Cl⁻ поступает в клетку,
- возникает гиперполяризация мембраны
- тормозится нейрональная активность.



Место связывания БД определяется α - и γ -субъединицами ГАМК-рецептора,

— выделены изоформы α -субъединиц:

□ рецепторы, содержащие α_1 -субъединицу, — **ω_1 -БД рецепторы** —

- седативный и

- амнестический эффекты;

□ рецепторы, содержащие α_2 -, α_3 - или α_5 -субъединицу — **ω_2 -БД рецепторы** —

- анксиолитическое действие.

- БД неизбирательно взаимодействуют со всеми типами БД рецепторов.

Показания к применению:

- При неврозах и неврозоподобных состояниях, сопровождаемых страхом, тревогой
- как седативные (успокаивающие) и снотворные средства
- Для ослабления посттравматических стрессовых реакций
- Для снижения тонуса скелетных мышц при их ригидности
- При судорожных состояниях (**диазепам**)
- Для премедикации (**мидазолам, лоразепам**)

БД :

вызывают эйфорию (приятное состояние, ощущение душевного комфорта) –

- некоторые пациенты злоупотребляют препаратами этой группы.

При систематическом применении – **привыкание и лекарственная зависимость** – поэтому принимать не более 3-4-х недель,

После прекращения приема может возникнуть **синдром отмены** (тревога, депрессия, бессонница, тошнота, расстройство восприятия могут отмечаться на протяжении нескольких недель и даже месяцев)

- для предупреждения синдрома отмены **дозы следует снижать постепенно.**

Потенцируют действие этилового спирта

Побочные эффекты

- Вялость, сонливость
- Снижение внимания
- Замедленные реакции
- Возможны нистагм, диплопия
- Кожный зуд, сыпь
- В больших дозах могут вызывать угнетение ЦНС с нарушением дыхания
- Специфический антагонист

ФЛУМАЗЕНИЛ 0,01% 5мл, 10мл
(имидазобензодиазепин).

рецепторов

5-HT_{1A} **буспирон**

- эффективный анксиолитик

- не оказывает действия:

- Седативного

- Противосудорожного

- Мышечно-расслабляющего

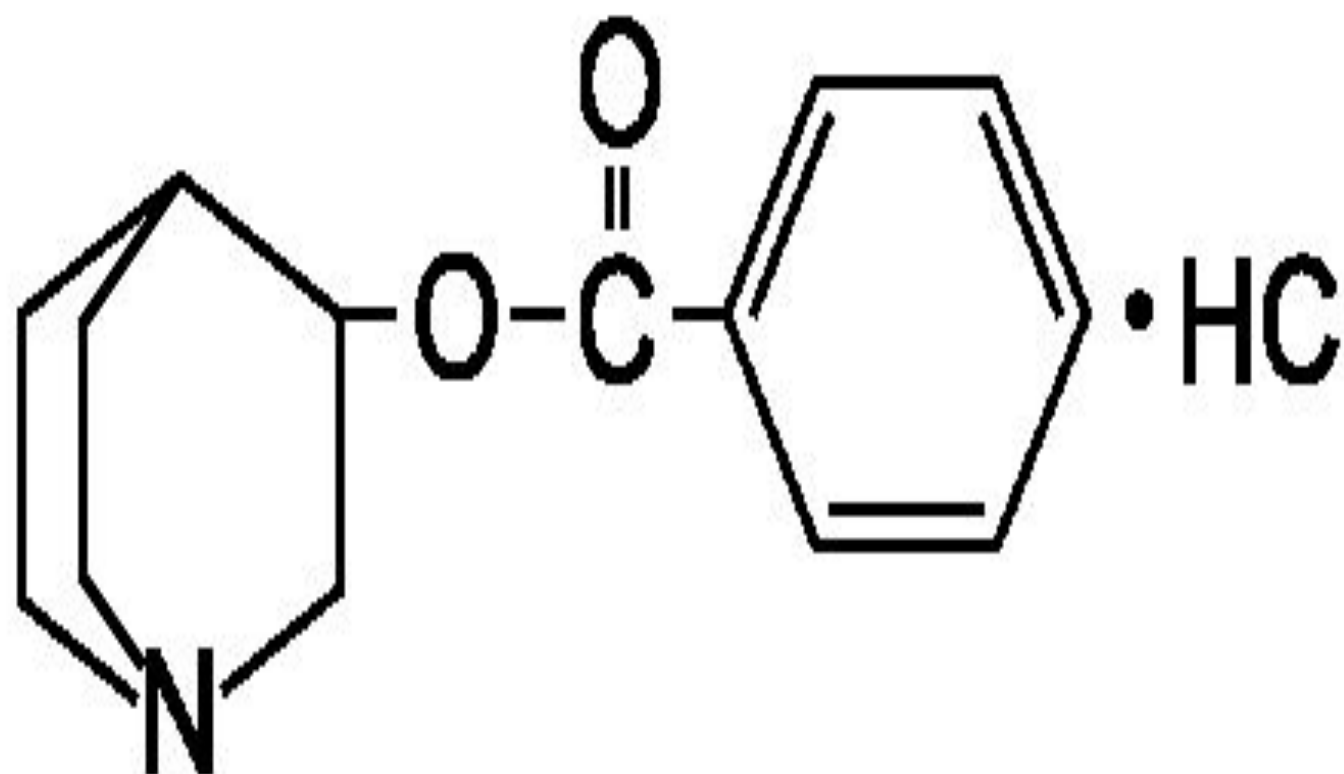
- Не вызывает синдрома отмены и лекарственной зависимости

- Недостаток препарата:
анксиолитический эффект развивается медленно через 2 недели от начала приема.

Вещества разного типа действия

Амизил

- М-холиноблокатор
- Усиливает действие веществ наркотического типа
- Обладает противосудорожной активностью
- Подавляет кашлевой рефлекс
- Уменьшает спазм гладких мышц
- Расширяет зрачки
- Оказывает анестезирующее и противогистаминное действие



Бензоклидина гидрохлорид

оксилидин, м е б и к а р

- Не вызывают седативного и мышечно-расслабляющего действия
- ОКСИЛИДИН
- умеренно блокирует ганглии, адренорецепторы, гистаминорецепторы,
- ↓ активность ретикулярной формации ствола мозга,
- ↓ лабильность корковых нейронов,
- обладает гипотензивным действием (гипертоническая болезнь с расстройствами мозгового кровообращения)