

Основы биологической терапии психически больных 3



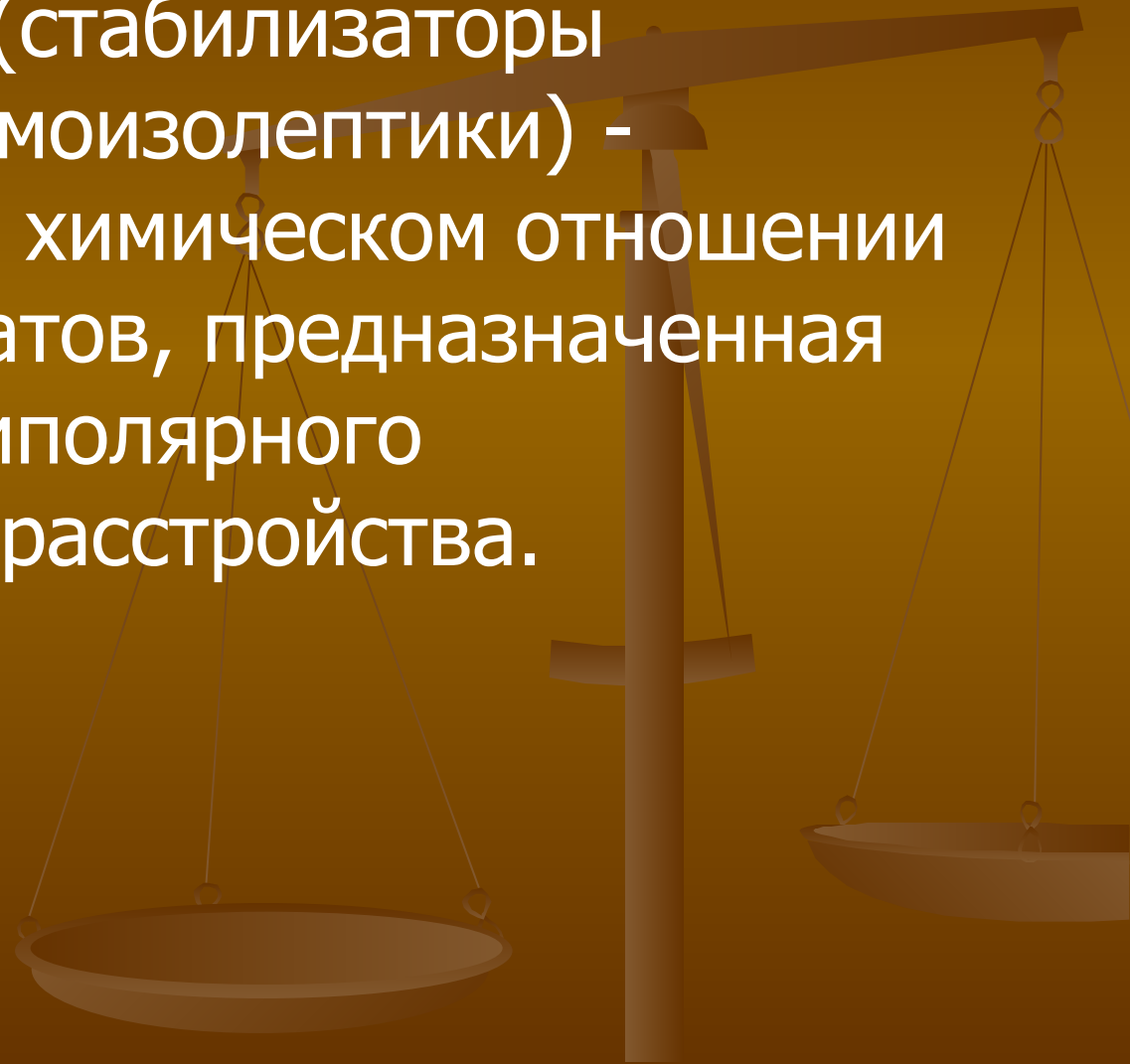
Доцент кафедры психиатрии и
наркологии

С-3 ГМУ им.И.И. Мечникова

Бочаров А.В.

НОРМОТИМИКИ

НОРМОТИМИКИ (стабилизаторы настроения, тимоизолептики) - гетерогенная в химическом отношении группа препаратов, предназначенная для лечения биполярного аффективного расстройства.



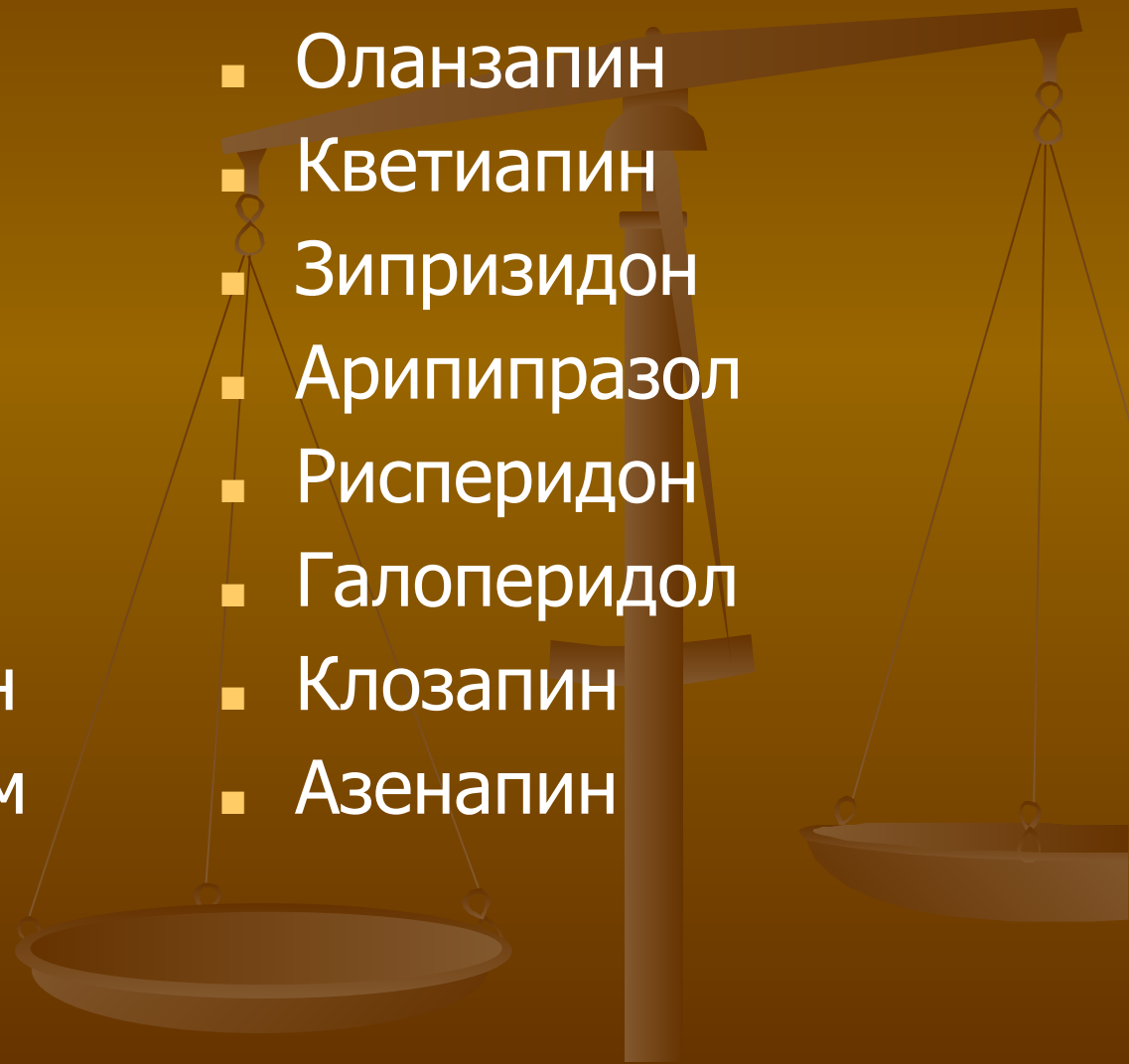
Стабилизаторы настроения

Недофамино-блокирующие

- Литий
- Вальпроат
- Карбамазепин
- Ламотриджин
- Габапентин
- Топирамат
- Окскарбазепин
- Левитирацетам
- Клоназепам

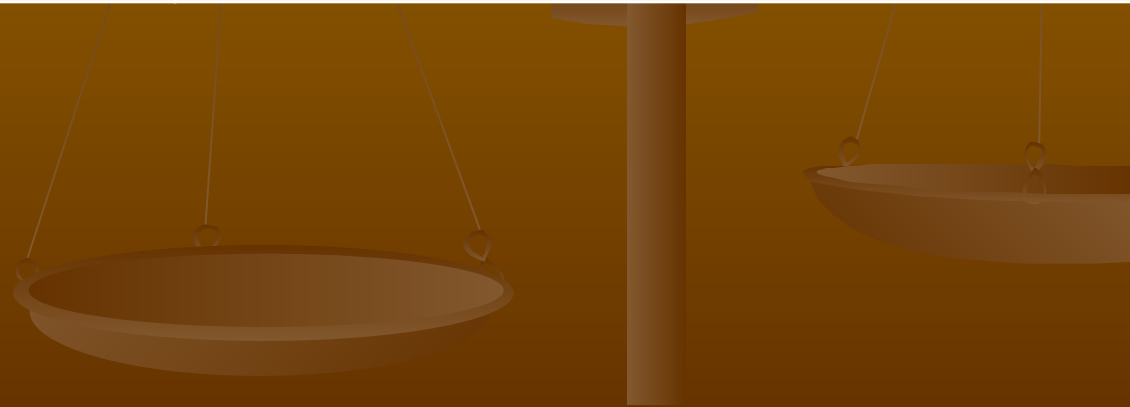
Дофамино-блокирующие

- Оланзапин
- Кветиапин
- Зипризидон
- Арипипразол
- Рисперидон
- Галоперидол
- Клозапин
- Азенапин



НОРМОТИМИКИ

недофаминблокирующие	дофаминблокирующие
Литий	Кветиапин
Карбамазепин	Оланзапин
Вальпроаты	Арипипразол
Ламотриджин	Азенапин



ЛИТИЙ

Препарат	Торговое название	Лекарственная форма
Карбонат лития	Карбонат лития	Капс.Таб. 300 мг
	Эскалит	Капс.Таб. 300 мг
	Литотабс	Таб. по 300 мг
	Литонат	Таб. по 300 мг
Карбонат лития пролонгированного действия	Кантемнол	Таб. по 500 мг
	Литобид	Таб. по 300 мг

ЛИТИЙ

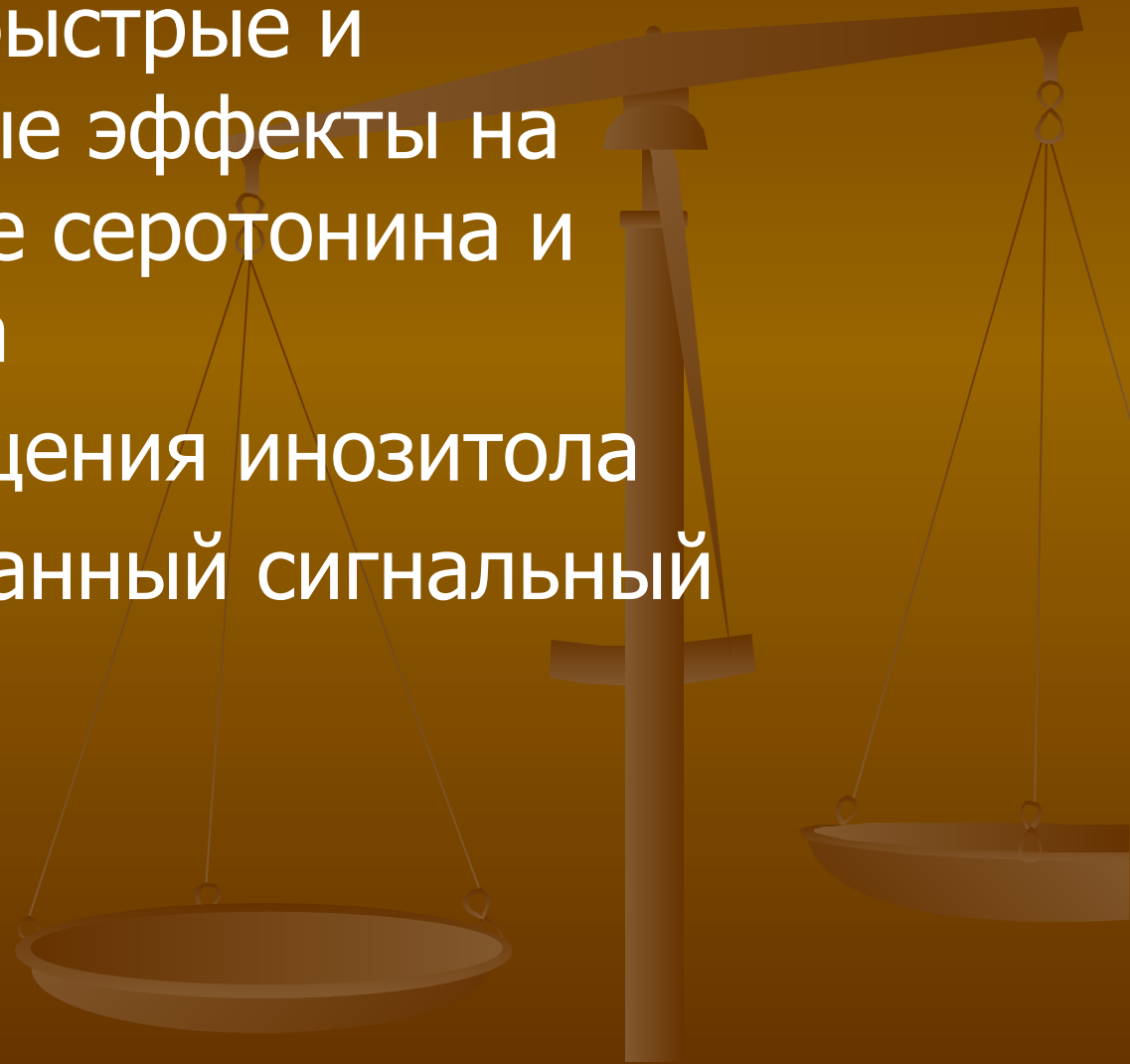
Препарат	Торговое название	Лекарственная форма
Оксибутират лития	Оксибутират лития	ампулы 400мг/2мл/в/м Табл. 500 мг
Цитрат лития	Цибалит-S	Сироп по 5 мл
	Сироп цитрата лития	Сироп по 5 мл

ФАРМАКОЛОГИЯ Li^+

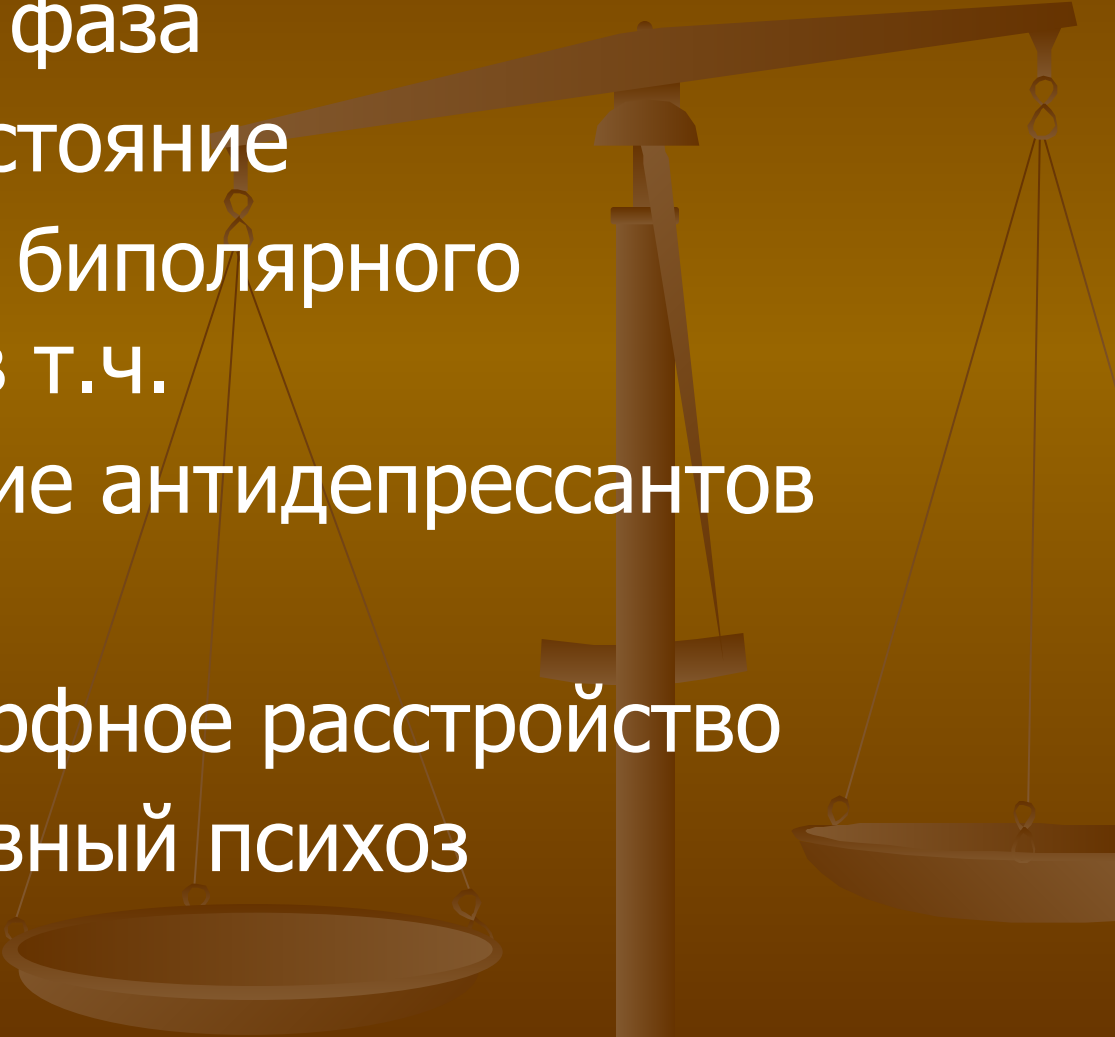
1. C_{max} 1 – 1,5 часа, пролонги – 4-5 часов
 2. Уровень в крови 1 мМ (мэкв/л)
 3. Распределение, не связывается с белками крови
 4. 95% выделяется почками. 70-80% реабсорбируется в проксимальных канальцах и в петле Генле, $T_{1/2}$ 24 часа
- Фуросемид блокирует реабсорбцию:
сывороточный уровень Li не повышается

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ Li^+


- Li^+ оказывает быстрые и долговременные эффекты на высвобождение серотонина и норадреналина
- Гипотеза истощения инозитола
- wnt-опосредованный сигнальный механизм



ПОКАЗАНИЯ Li^+

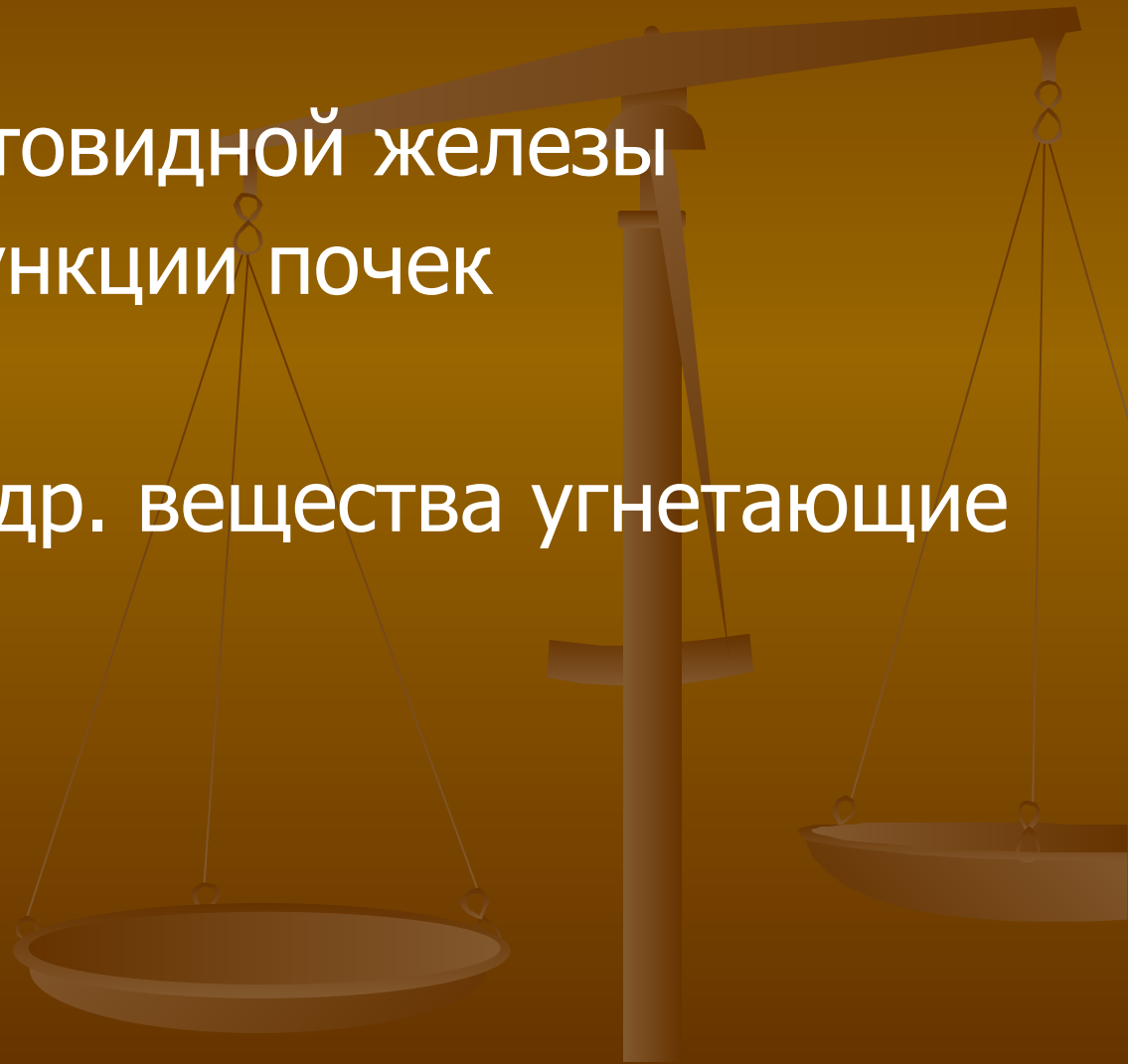
1. Маниакальная фаза
 2. Смешанное состояние
 3. Профилактика биполярного расстройства, в т.ч.
 4. Потенцирование антидепрессантов
 5. Циклотимия
 6. Шизофреноморфное расстройство
 7. Шизоаффективный психоз
- 

ПОКАЗАНИЯ Li^+

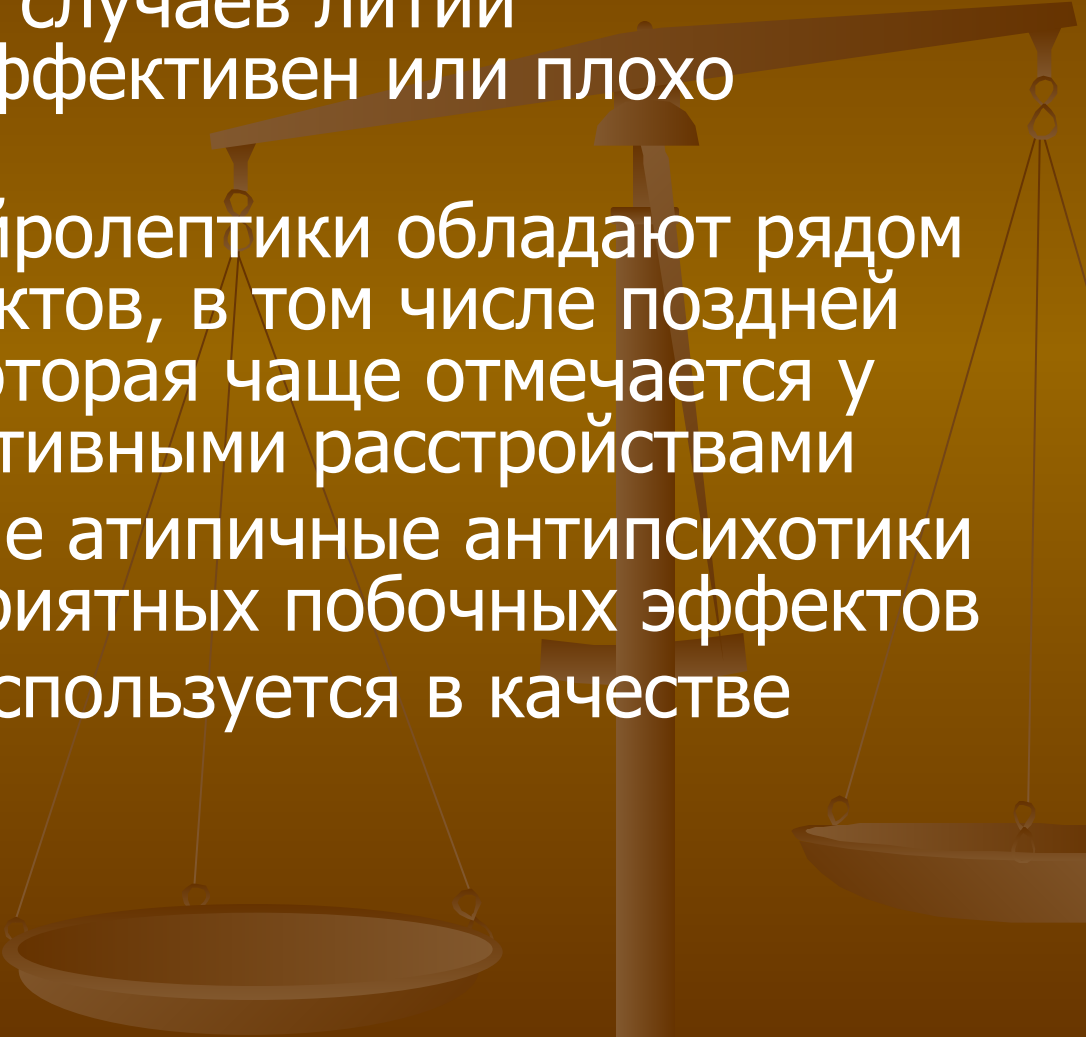
8. Профилактика униполярного расстройства
 9. Агрессивное поведение
 10. Расстройство личности возбуждимого круга
 11. Алкоголизм
 12. Шизофрения
 13. Булимия
 14. Тревога ?
- 

ПРОТИВОПОПОКАЗАНИЯ Li^+

1. Деменция
2. Патология щитовидной железы
3. Нарушения функции почек
4. Алкоголь
5. Барбитураты, др. вещества угнетающие ЦНС



АНТИКОНВУЛЬСАНТЫ

1. более чем в 60% случаев литий недостаточно эффективен или плохо переносится
 2. классические нейролептики обладают рядом побочных эффектов, в том числе поздней дискинезией, которая чаще отмечается у больных аффективными расстройствами
 3. клозапин и другие атипичные антипсихотики не лишены неприятных побочных эффектов
 4. ЭСТ обычно не используется в качестве нормотимика
- 

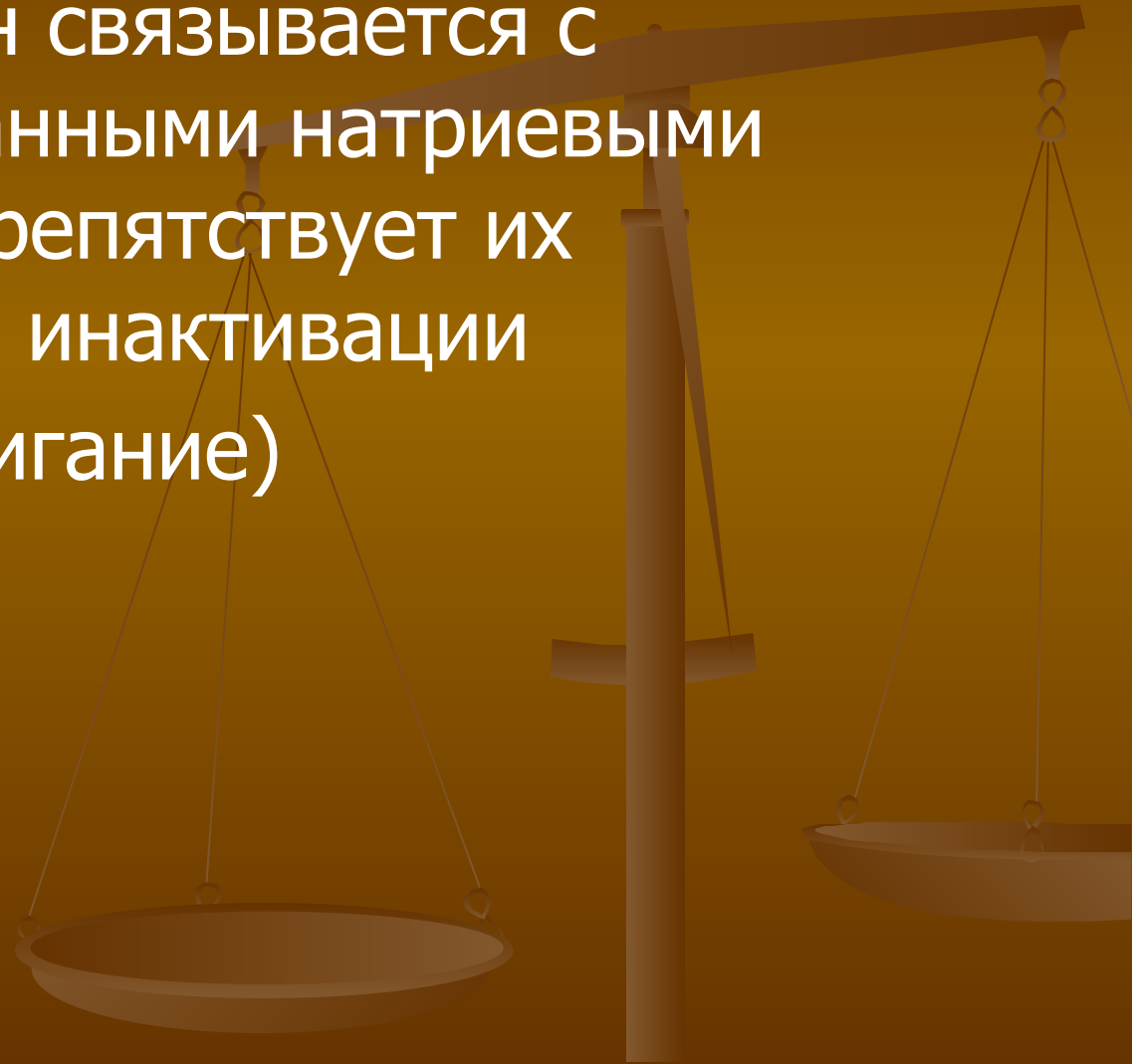
КАРБАМАЗЕПИН

КАРБАМАЗЕПИН – антиконвульсант иминостильбенового ряда, похожий по структуре на имипрамин, препарат первой линии при лечении парциальной эпилепсии как с комплексной симптоматикой так и без нее, при первичной генерализованной эпилепсии.

КАРБАМАЗЕПИН препарат выбора при тригеминитной и невропатических болях.

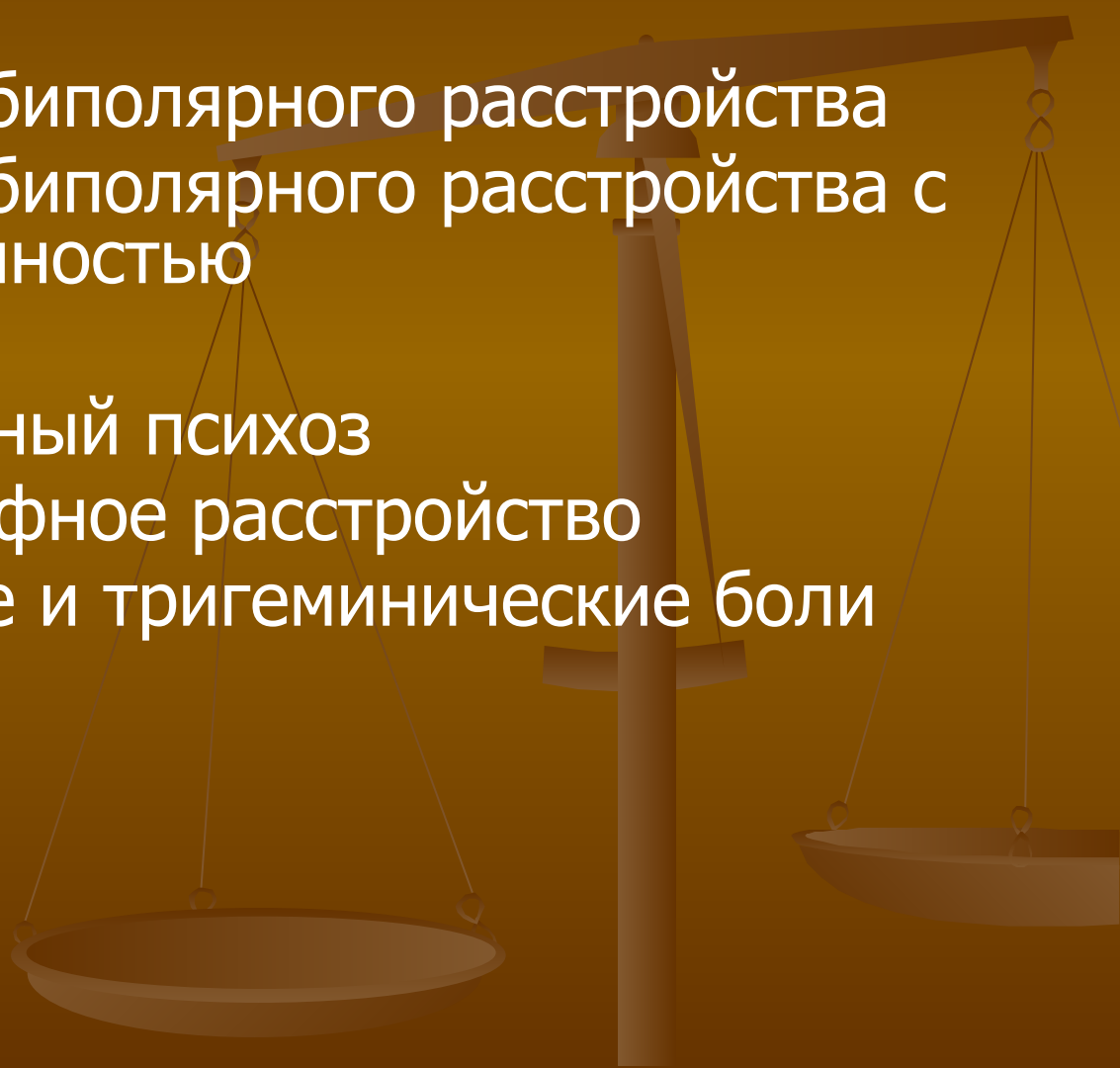
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- Карбамазепин связывается с инактивированными натриевыми каналами и препятствует их последующей инаktivации
- кидлинг (зажигание)



ПОКАЗАНИЯ КАРБАМАЗЕПИНА

- Мания
- Профилактика биполярного расстройства
- Профилактика биполярного расстройства с быстрой цикличностью
- Депрессия
- Шизоаффективный психоз
- Шизофреноморфное расстройство
- Невропатические и тригеминические боли
- Детоксикация
- эпилепсии

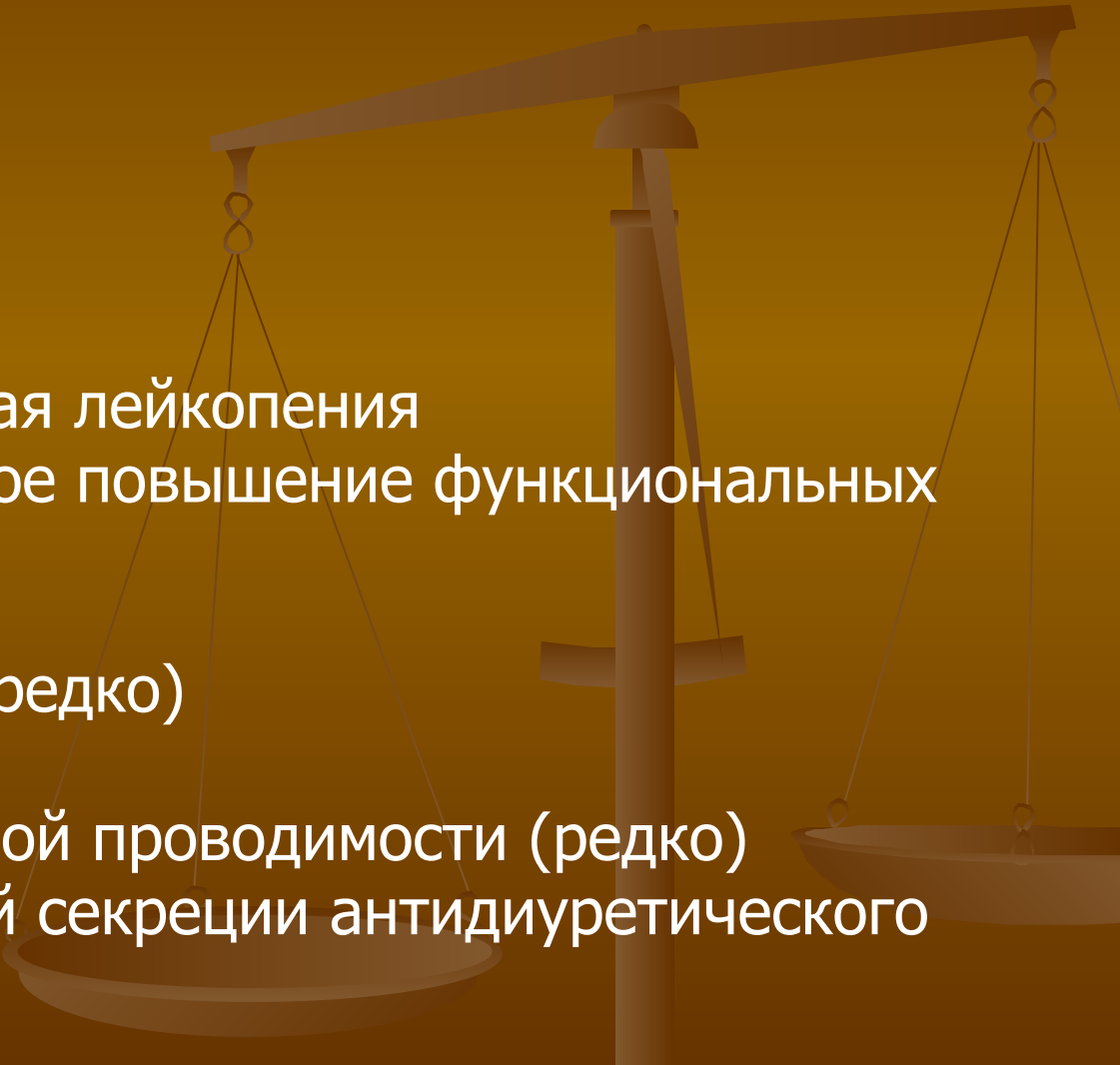


ИДИОСИНКРАТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КАРБОМАЗЕПИНА

- Высыпания, в том числе эксфолиативные
- Помутнение хрусталика
- Гепатит
- Апластическая анемия
- Лейкопения
- Тромбоцитопения

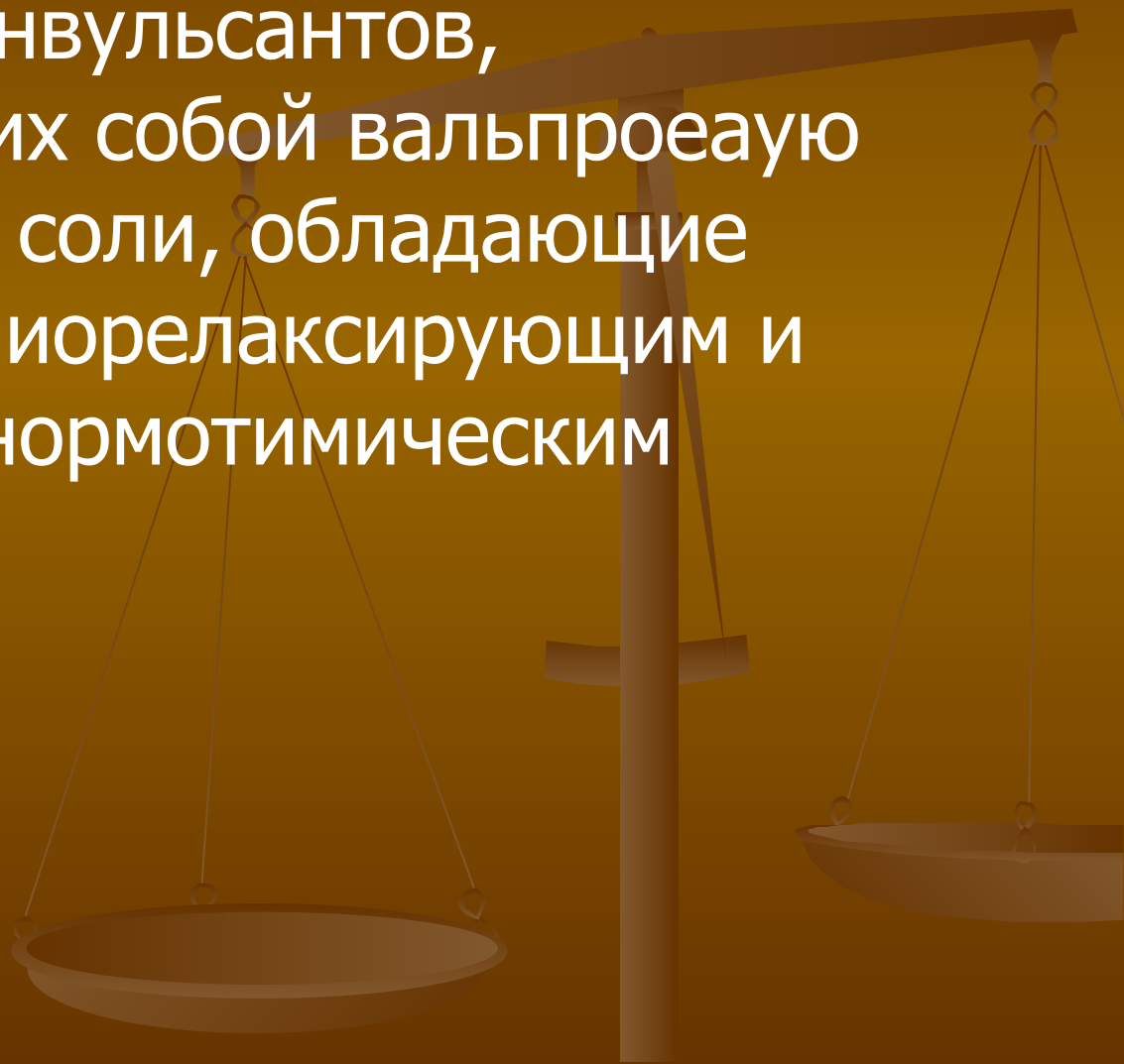


ДОЗОЗАВИСИМЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ КАРБАМАЗЕПИНА

- Головокружение Атаксия
 - Заторможенность
 - Седация
 - Дизартрия
 - Диплопия
 - Тошнота и понос
 - Небольшая обратимая лейкопения
 - Небольшое обратимое повышение функциональных печеночных тестов
 - Тремор (редко)
 - Ухудшение памяти (редко)
 - Спутанность (редко)
 - Замедление сердечной проводимости (редко)
 - Синдром избыточной секреции антидиуретического гормона (редко)
- 

ВАЛЬПРОАТЫ

В. группа антиконвульсантов, представляющих собой вальпрооеаую кислоту или ее соли, обладающие центральным миорелаксирующим и седативным и нормотимическим действием.



ВАЛЬПРОАТЫ

На всасывание влияет прием пищи: на пустой желудок максимальная концентрация через 1-2 часа, после приема пищи через 4-5 часов. Биодоступность 100%.

Уровень в крови. Равновесная концентрация на 2-4 сутки. Терапевтическая концентрация при противосудорожной терапии 50-150 мг/л, при нормотимической терапии – не известна. Связываются с белками плазмы на 90-95%. При уремии, гипопроотеинэмии и церрозе связывание с белками снижено. Уровень концентрации в спинномозговой жидкости коррелирует с величиной несвязанной с белками фракции препарата.

Вальпроаты подвергаются быстрому глюкуронированию и окислению в печени.

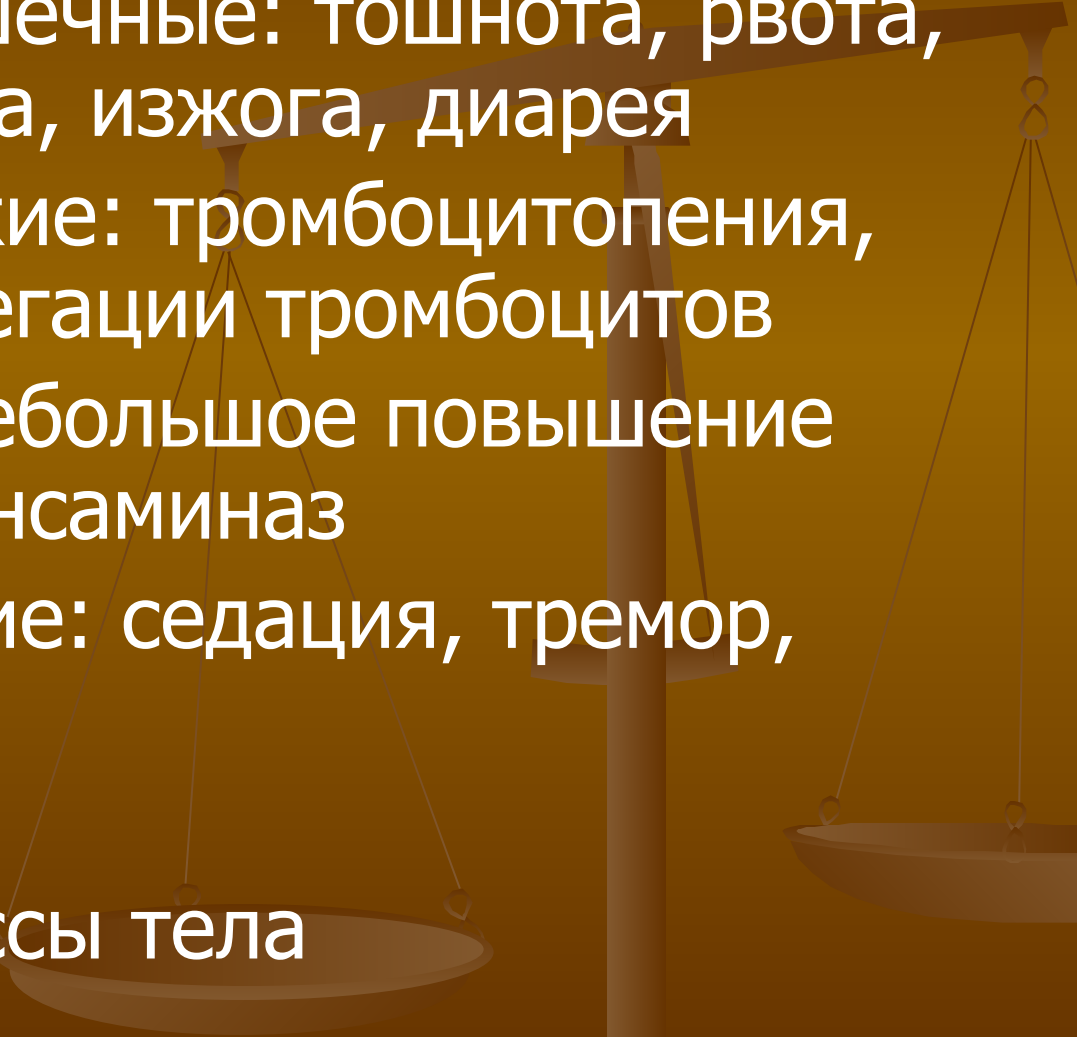
ВАЛЬПРОАТЫ

- Активные метаболиты не известны.
- Распределение. Вальпроевая кислота проникает через плацентарный барьер и концентрация в молоке соответствует 10-1% концентрации в плазме. Период полувыведения 8-20 часов (3 кратный прием) у здоровых и при *монотерапии*.
- Выделение. Вальпроаты (до 3% в неизменном виде) и их метаболиты почти полностью выводятся почками.

ВАЛЬПРОАТЫ

- Гипотеза ингибирования ГАМК трансферазы.
В следствие чего повышается содержание ГАМК в нервной системе и ослабляется передача возбуждения и распространения эпиактивности.
- Гипотеза возлействия на вольтаж-зависимые Na каналы.
- Гипотеза имитирования или усиления эффекта ГАМК взаимодействуя с постсинаптической мембранной Возможно так же в результате воздействия на активность мембран из-за изменения проводимости K

ДОЗОЗАВИСИМЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВАЛЬПРОАТОВ

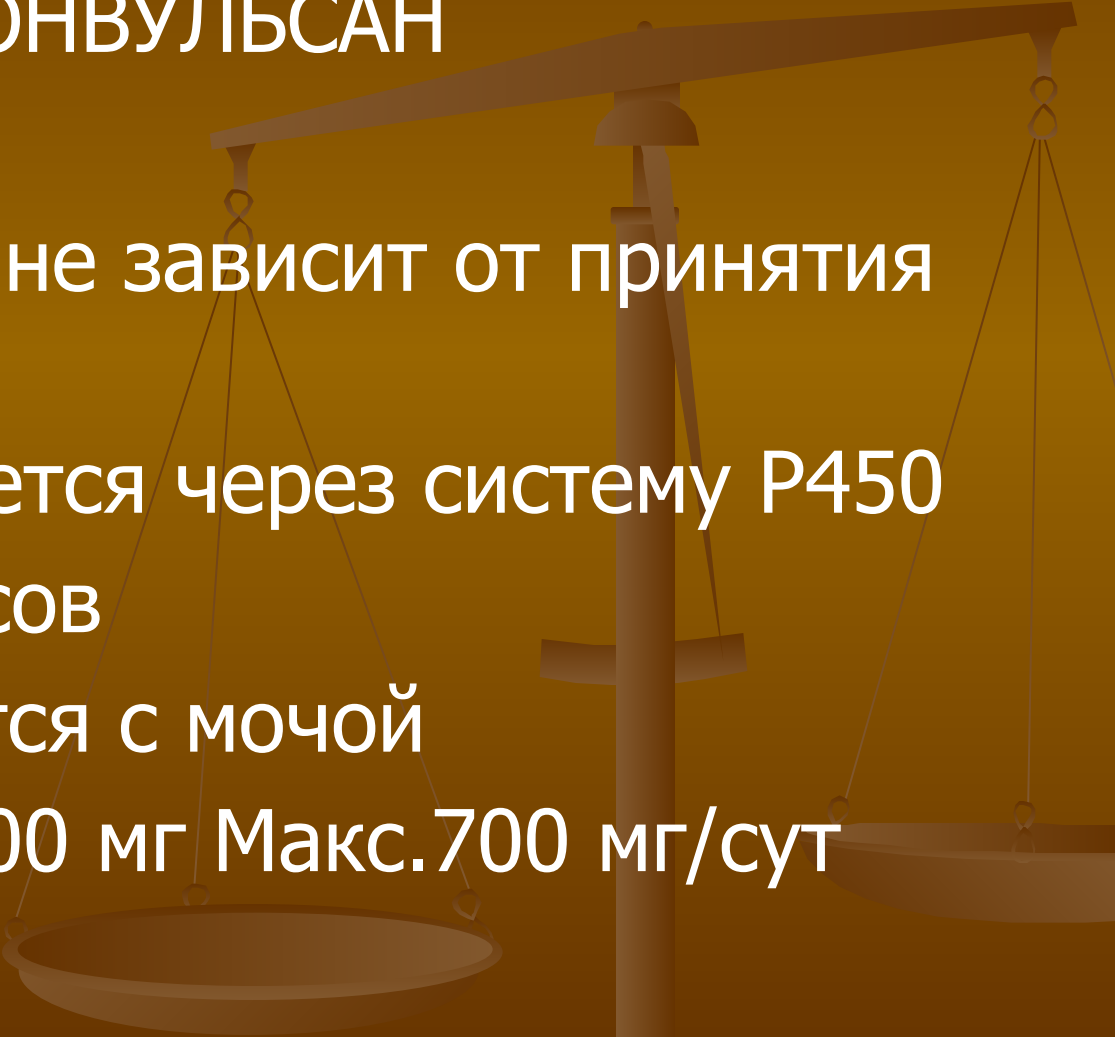
- Желудочно-кишечные: тошнота, рвота, потеря аппетита, изжога, диарея
 - Гематологические: тромбоцитопения, нарушение агрегации тромбоцитов
 - Печеночные: небольшое повышение активности трансаминаз
 - Неврологические: седация, тремор, атаксия
 - Аллопеция
 - Повышение массы тела
- 

ИДИОСИНКРАТИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВАЛЬПРОАТОВ

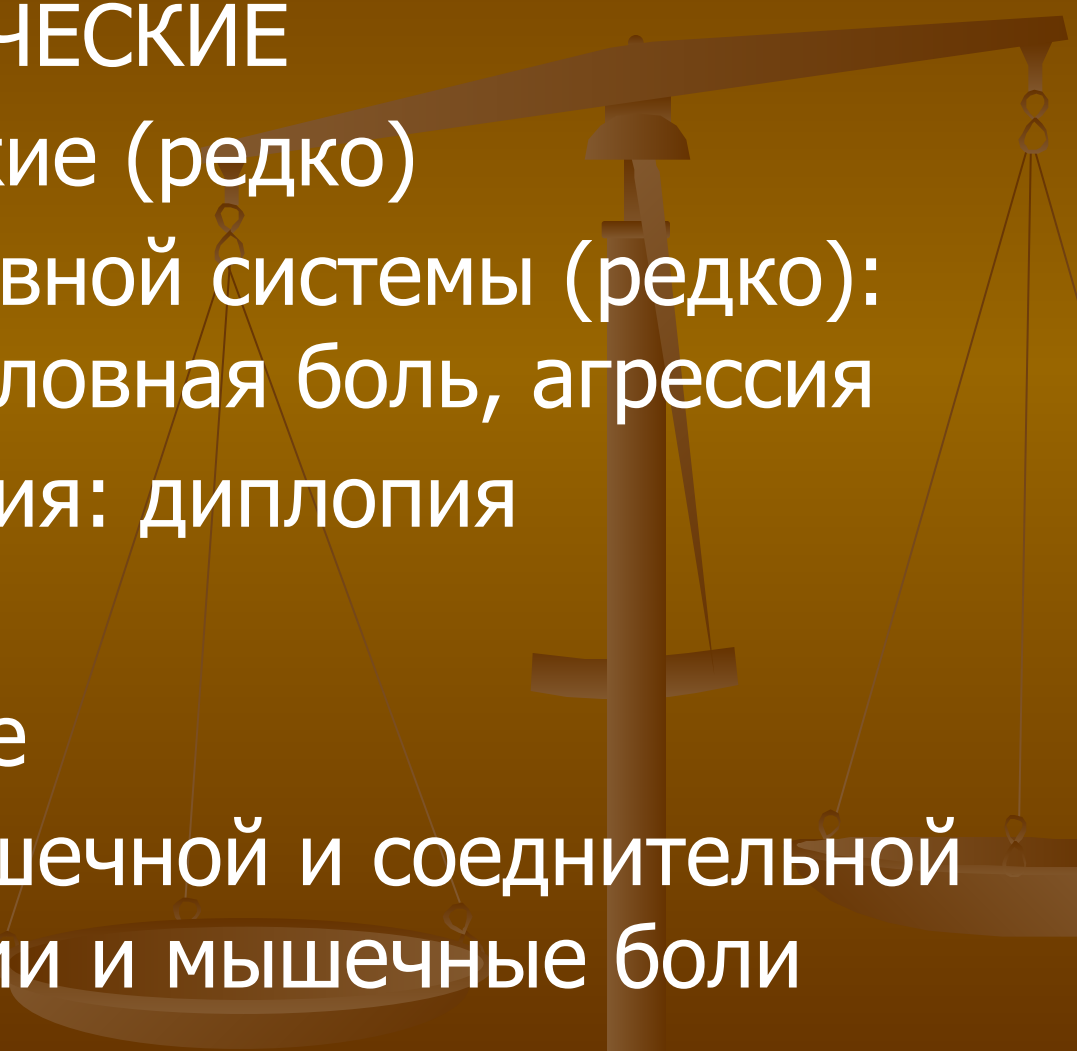
- Панкреатит
- Гепатит/печеночная недостаточность
- Высыпания, включая эксудативную эритему



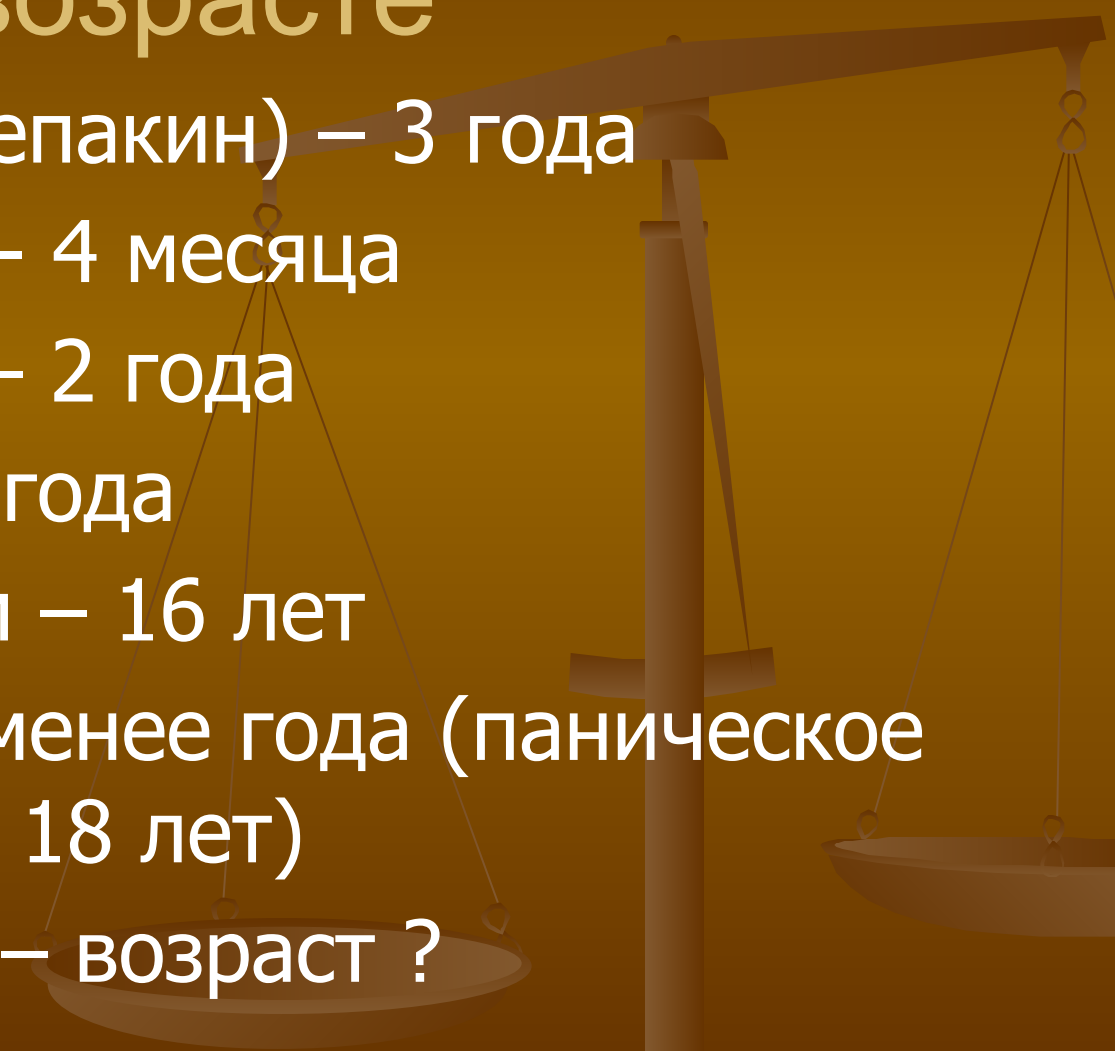
ЛАМОТРИДЖИН

1. ЛАМИКТАЛ, КОНВУЛЬСАН
 2. C_{\max} 2,5 часа
 3. Концентрация не зависит от принятия пищи
 4. Метоболизируется через систему P450
 5. $T_{1/2}$ 24 – 35 часов
 6. 98% - выводится с мочой
 7. Ср.дозы 200-400 мг Макс.700 мг/сут
- 

ДОЗОЗАВИСИМЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛАМОТИДИНА

- ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ
 - Гематологические (редко)
 - Со стороны нервной системы (редко): спутанность, головная боль, агрессия
 - Со стороны зрения: диплопия
 - ЖКТ: тошнота
 - Гепатоторопные
 - Со стороны мышечной и соединительной ткани: артралгии и мышечные боли
- 


Антиконвульсанты, рекомендуемые в детском возрасте

- Вальпроаты (депакин) – 3 года
 - Карбамазепин - 4 месяца
 - Ламотриджин – 2 года
 - Топирамат – 2 года
 - Леветирацитам – 16 лет
 - Клоназепам – менее года (паническое расстройство с 18 лет)
 - Фенобарбитал – возраст ?
- 

Эффективность недофаминблокирующих нормотимиков


нормотимик	Быстрая цикличес- ть	«Средняя» цикличес- ть	Долгая цикличес- ность
литий	-	+	++
карбамазепины	+	++	-/+
вальпроаты	+	++	-/+
ламотриджин	++	+	-

Эффективность недофаминблокирующих нормотимиков



Нормотимик	БАР I	«БАР I-II»	БАР II
ЛИТИЙ	+	-	-
карбамазепины	-	+	-
вальпроаты	-	+	-
ламотриджин	-	-	+

Эффективность дофаминблокирующих нормотимиков



нормотимик	Быстрая цикличность	«Средняя» цикличность	Долгая цикличность
кветиапин	++	++	+
оланзапин	+++	++	+
арипипразол	+	++	+++
азенапин	+++	++	+