

# Психофармакотерапия

**к.м.н., доцент кафедры  
психиатрии с  
наркологией ВГМУ  
Гречко Т.Ю.**





Стимуляторы

Нейролептики

Антидепрессанты

Анксиолитики

Гипнотики

Ноотропы

Антиконвульсанты

Нормотики

# Compliance – согласие с лечением (комплаентность)

□ степень соблюдения пациентом терапевтических рекомендаций лечащего врача

(Index Medicus, 1974)

# Подтипы нонкомплаентности

(W. Gaebel, 1997)

- ▶ Нарушение режима терапии (нерегулярная терапия)
- ▶ Прерывание терапии
- ▶ Отказ от лечения



# Предикторы отказов от терапии

## ❖ **Связанные с пациентом:**

- ▶ Клинические
- ▶ Конституционально-биологические
- ▶ Личностные
- ▶ Социально-демографические
- ▶ Культуральные

## ❖ **Связанные с терапевтическим процессом:**

- ▶ Нежелательные явления & побочные эффекты
- ▶ Режим приема препаратов
- ▶ Длительность терапии

# Предикторы нонкомплаенса антипсихотической терапии

- ✓ Расстройства, обусловленные употреблением психоактивных веществ
- ✓ Эпизоды нонкомплаентности в прошлом
- ✓ Отказ членов семьи больного от соучастия в лечебном процессе
- ✓ Анозогнозия болезненной симптоматики

**NB:** *знание о наличии у себя психического расстройства, включая даже диагноз шизофрении, а также тяжесть симптоматики непосредственно не влияют на уровень комплаентности больного*

# Социальные опасности отказа от терапии нейрорептиками

- ▶ Повышение суицидальной активности
  - ▶ Hawton et al., 2005
- ▶ Повышение числа эпизодов агрессии/насилия (преступности)
  - ▶ Shergill S., 2005
- ▶ Повышение риска злоупотреблений ПАВ/алкоголизма
- ▶ Повышение числа нетрудоспособных лиц, лишенных социальной поддержки

# Нейролептики (антипсихотики)



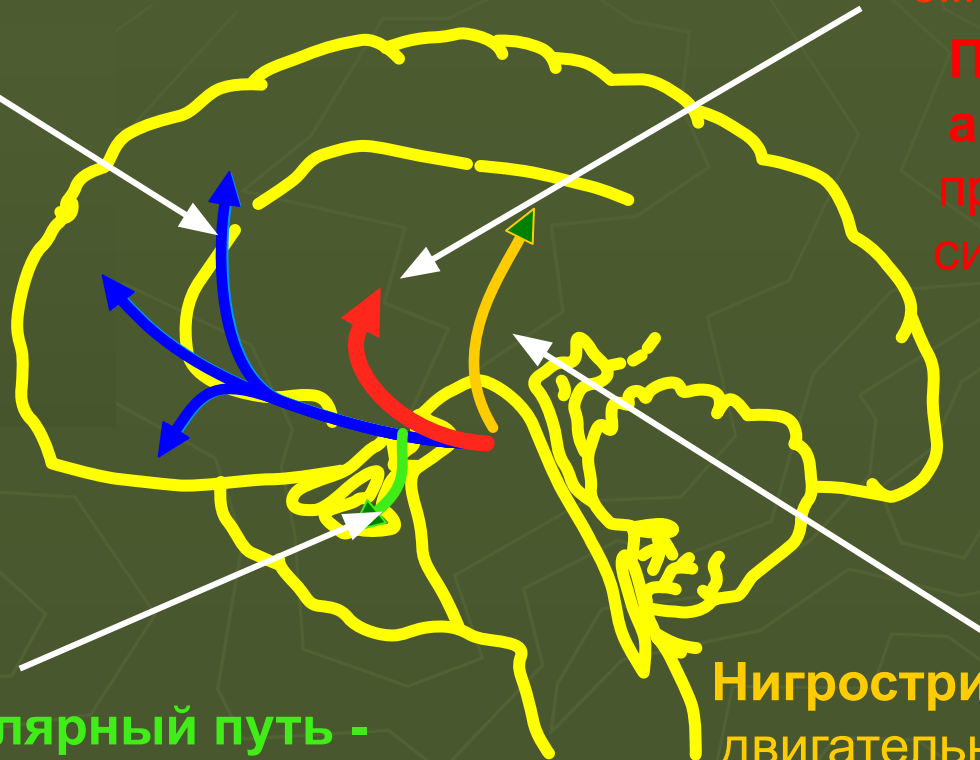
# Дофаминовая гипотеза шизофрении

**Мезокортикальный путь -**  
обучение и память

**Снижение активности:**  
негативная симптоматика,  
когнитивные нарушения

**Мезолимбический путь -**  
эмоции

**Повышение активности:**  
продуктивная симптоматика



**Тубероинфундибулярный путь -**  
регуляция пролактина

**Нигростриарный путь -**  
двигательная регуляция

# Этапы развития терапии психотических расстройств



ЭСТ



Резерпин



Хлорпромазин



Галоперидол  
Флуфеназин  
Тиоридазин  
Перфеназин



Клозапин



Рisperидон  
Оланзапин  
Кветиапин  
Сертиндол



Зипрасидон



Арипипразол



Типичные  
нейролептики

Атипичные  
нейролептики

Новое  
поколение  
атипичных  
нейролептиков

# Классификация нейролептиков



# Параметры клинической активности АП

- ▶ **Инцизивное (глобальное антипсихотическое) действие** – способность равномерно редуцировать разные проявления психоза и препятствовать прогрессивности заболевания.
- ▶ **Первичное седативное (затормаживающее) действие** – способность купировать возбуждение, сопровождается глобальным депримирующим действием на ЦНС (брадипсихизм, снижением концентрации внимания, снижение вигилитета - уровня бодрствования), гипнотическим действием.
- ▶ **Селективное антипсихотическое действие** – воздействие на отдельные симптомы-мишени (бред, галлюцинации, расторможенность влечений, нарушения поведения и мышления; обычно развивается вторично, за инцизивным воздействием).
- ▶ **Активирующее (растормаживающее, дезингибирующее, антиаутистическое) действие** – влияние на негативную, дефицитарную симптоматику.



## Параметры клинической активности АП (2)

- ▶ **Когнитотропное действие** – улучшает высшие корковые функции (память, внимание, исполнительскую деятельность, коммуникативные и прочие познавательные процессы).
- ▶ **Депрессогенное действие** – способность преимущественно седативных АП вызывать заторможенные депрессии.
- ▶ **Способность редуцировать депрессивные нарушения** (рисперидон, кветиапин, зипразидон, сертиндол, флупентиксол и др.).
- ▶ **Неврологическое (экстрапирамидное) действие** – острые и хронические ЭПС.
- ▶ **Соматотропное действие** – связано, в основном, с выраженностью адренолитических и антихолинергических свойств препарата. Проявляется в нейровегетативных и эндокринных побочных эффектах.

## Важнейшая пропорция при выборе препарата – соотношение инцизивного и первичного седативного эффекта

- ▶ 1) Седативные АП (аминазин, тизерцин, хлорпротексен, терален, неулептил) – независимо от дозы сразу вызывают затормаживающий эффект.
- ▶ 2) Препараты с мощным инцизивным действием (галоперидол, клопиксол, пипортил, мажептил, трифтазин, стелазин, модитен) – при их применении в малых дозах дают активирующий эффект, а с нарастанием дозы дают собственно антипсихотический.
- ▶ 3) Дезингибирующие АП (сульпирид, карбидин) – обладающие преимущественно активирующим, растормаживающим действием.
- ▶ 4) Атипичные АП – обладают выраженным антипсихотическим действием при отсутствии или дозозависимом ЭПС эффекте, способные корригировать когнитивные и негативные проявления.

# Спектр психотропной активности, дозы и аминазиновые эквиваленты антипсихотиков

Препарат	Седация	АП дей-е	эквивалент	Ср.сут. доз	Сут. доза
аминазин	+++++	++	1,0	300	200-1000
тизерцин	+++++	+	1,5	200	100 -500
клозапин	+++++	+++	2,0	150	100 -900
клопиксол	+++	+++	4,0	75	25 - 150
флюанксол	++	+++	20,0	12	3 - 18
терален	++	+	3,0	100	25 - 40
галоперидол	++	+++	30,0	10	5 - 60
зипрекса	++	+++	30,0	10	5 -20
сероквель	+++	++	1,0	400	75 -750
зелдокс	++	+++	2,0	120	80 - 160
сертиндол	+	++	18,0	16	4 - 20
абилифай	+	++	15,0	20	10 - 30
рисполепт	+	+++	75,0	4	2 - 8
солиан	-	+++	1,0	400	150 - 800

# СЕДАЦИЯ – одна из причин отказа от терапии

## НЕГАТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ СЕДАЦИИ

- ▶ Контролируемое подавление уровня сознания/бодрствования и снижения болевого порога
- ▶ Чрезмерная седация
  - развитие глубокого угнетения сознания (до уровня слабого реагирования на обращенную речь с общей анестезией)
- ▶ Тяжелая седация
  - дезориентировка, амнезия, аналгезия и мышечная релаксация

# Нейролептическая терапия больных с первыми психотическими эпизодами

- ★ **Атипичные антипсихотики** рассматриваются как препараты первой линии: могут оказывать нейропротективное действие, уменьшать выраженность нейрокогнитивного дефицита, меньшая выраженность ЭПС (особая чувствительность этой категории больных)
- ★ **Дифференцированное назначение** лечения в соответствии со спектром психотропной активности, особенностями влияния на нейрокогнитивный дефицит и профилем побочных эффектов терапии
- ★ Интенсивность назначений сочетается с принципом **минимальной достаточности доз** и обоснованной динамичностью назначений
- ★ Целью является возможно более **полное купирование** психопатологической симптоматики

# Атипичные антипсихотики

- ✓ уменьшают негативную симптоматику;
- ✓ влияют на аффективную симптоматику
- ✓ улучшают когнитивные функции;
- ✓ повышают качество жизни.
- ✓ лучшая переносимость (отсутствие значительных ПЭ)



*Высокий комплаенс*



**Качественная и продолжительная ремиссия**

## Требования к «идеальному антипсихотику»:

### ▶ Улучшенная эффективность

Быстрый контроль над острыми психотическими симптомами, эффективность при длительном лечении, эффективность в отношении всех симптомов шизофрении (позитивных, негативных, когнитивных, аффективных и др.)

### ▶ Улучшенная переносимость

Облегчение симптомов психоза без негативного воздействия

### ▶ Воздействие на аффективные симптомы

Коморбидные тревожные и депрессивные расстройства часто встречаются при шизофрении и шизоаффективных расстройствах

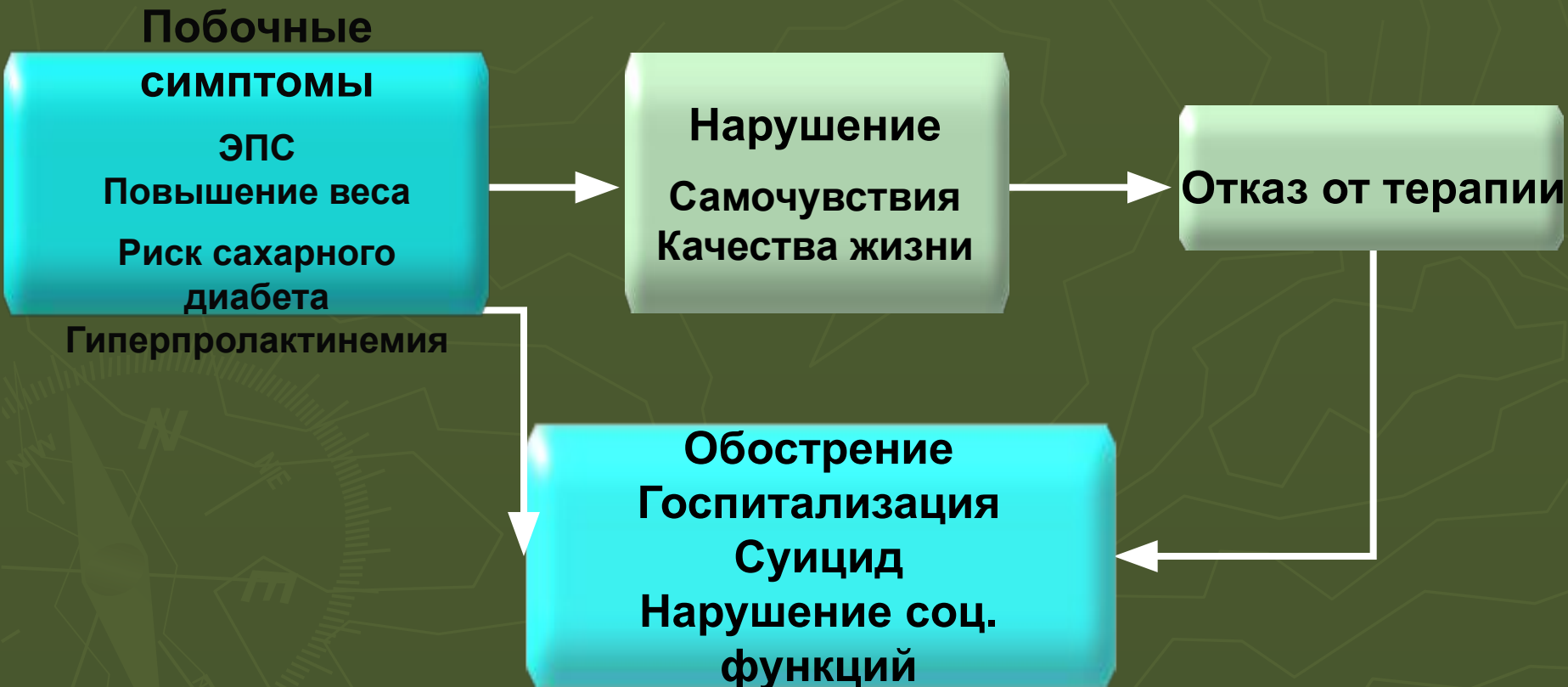
Редукция аффективных симптомов улучшает качество жизни больных и снижает риск суицида

### ▶ Не должен ухудшать когнитивные функции

Не должен влиять на способность к обучению и запоминанию, внимание, абстрактное мышление и способность к решению проблем

Уход от разочаровывающего неблагоприятного опыта в лечении может  
помочь  
в формировании длительного комплайенса

# Влияние побочных симптомов антипсихотической терапии на течение болезни



ЭПС – экстрапирамидные симптомы



# Побочные эффекты типичных и атипичных антипсихотиков

Типичные

Атипичные



# ЭПС - помеха для эффективной терапии



# Выраженность ЭПС у атипичных антипсихотиков

- ★ Применение атипичных антипсихотиков также может сопровождаться развитием ЭПС, хотя и в меньшей степени, чем при использовании типичных нейролептиков
- ★ По способности вызывать ЭПС атипичные антипсихотики различаются между собой: наиболее часто ЭПС регистрируются при использовании рисперидона и амисульприда

<b>Сертиндол</b>	<b>Нет ЭПС</b>
<b>Амисульприд</b>	<b>Дозозависимые ЭПС</b>
<b>Арипипразол</b>	<b>Нет ЭПС</b>
<b>Рисперидон</b>	<b>Дозозависимые ЭПС</b>
<b>Зипразидон</b>	<b>Редкие ЭПС</b>
<b>Оланзапин</b>	<b>Редкие ЭПС</b>
<b>Кветиапин</b>	<b>Нет ЭПС</b>
<b>Клозапин</b>	<b>Нет ЭПС</b>

# Побочные эффекты длительной терапии нейролептиками (Горобец Л.Н.)

- ▶ Метаболический синдром
- ▶ Дистиреоз
- ▶ Полиморфный синдром
- ▶ Гиперпролактинемический синдром

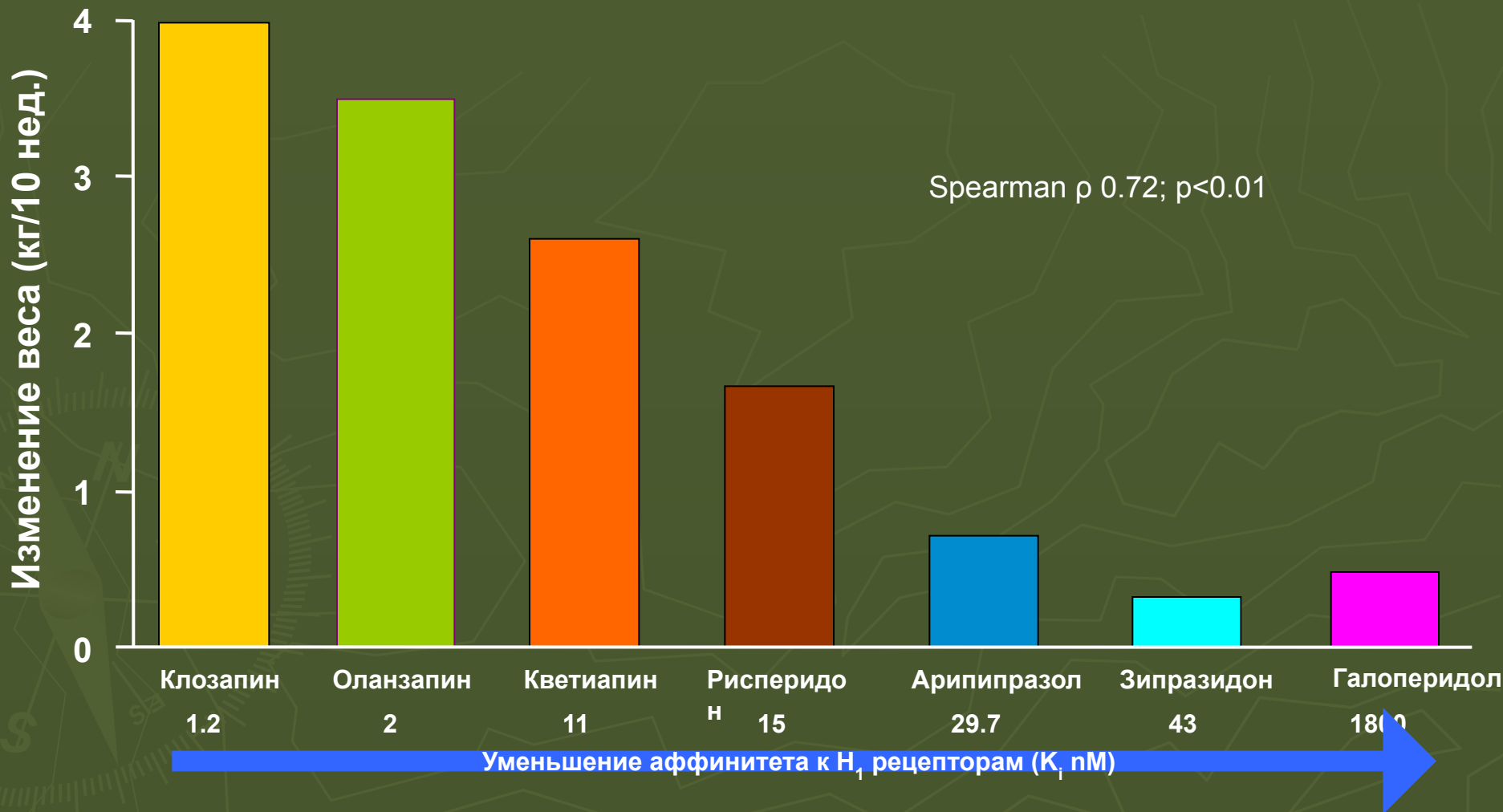
# Современные критерии развития метаболического синдрома

- ▶ - увеличение объёма талии (от 101 см у мужчин, и от 88 см у женщин);
- ▶ + два критерия из следующих:
  - а) триглицериды больше 1,7 ммоль/л;
  - б) холестерин высокой плотности (м – 1,0 ммоль/л, ж – 1,2 ммоль/л);
  - в) наличие гипертензии (АД выше 130/85 мм. рт.ст.)
  - г) уровень глюкозы от 6,5 ммоль/л и выше (в настоящее время показатель риска – свыше 6,1 ммоль/л; при нагрузке – свыше 11,1); риск СД – оланзапин, азалептин.

# Современные критерии развития метаболического синдрома (2)

- ▶ **Индекс массы тела – масса(кг)/рост (м)**  
По ВОЗ избыточный вес – свыше 25 кг/кв.м  
По ВОЗ ожирение – свыше 30кг/кв. м
- ▣ **Увеличение массы тела на 5-7 % в период приёма препарата должно настораживать!**
- ▣ **Индекс талия/бёдра (СТБ):**  
норма мужчины – 1,0  
женщины – 0,81

# Действие на $H_1$ гистаминовые рецепторы вызывает увеличение веса



# Профилактика метаболического синдрома у больных шизофренией

- ▶ - выяснение соматического анамнеза;
- ▶ - регулярный контроль анализов (глюкоза, триглицериды, холестерин);
- ▶ - контроль за весом тела и объёмом талии;
- ▶ - контроль АД;
- ▶ - контроль ЭКГ;
- ▶ - консультации терапевтов и узких специалистов (по мере необходимости);
- ▶ - **адекватный выбор антипсихотика.**



# Полиморфный синдром

- ▶ ГП + увеличение массы тела + повышение уровня глюкозы крови + нарушения пищевого поведения
- ▶ Препараты, которые чаще вызывают: рисперидон, оланзапин

# Дистиреоз

- ▶ Признаки: повышенная раздражительность + потливость + тахикардия + повышенная утомляемость + сухость кожи + симпатикотония

# Схемы переключения

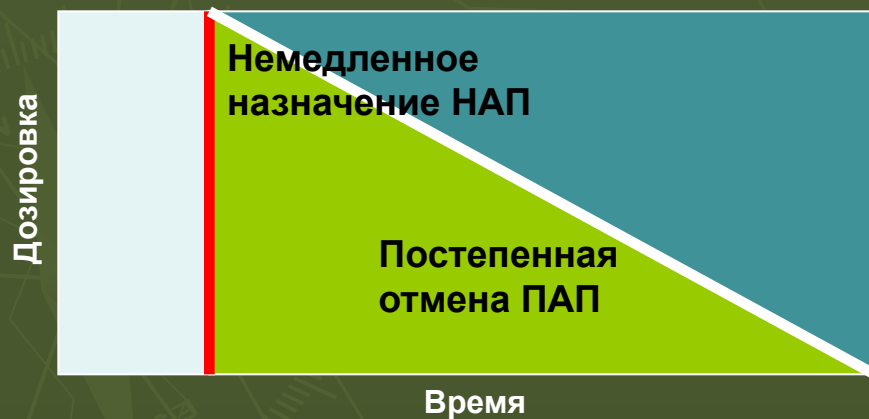
## Обрывающее переключение



## Кросс-титрация



## Одномоментное назначение НАП под прикрытием ПАП



## Кросс-титрация с плато



- Предыдущий антипсихотик (ПАП)
- Новый антипсихотик (НАП)
- Частичное перекрытие действия ПАП и НАП

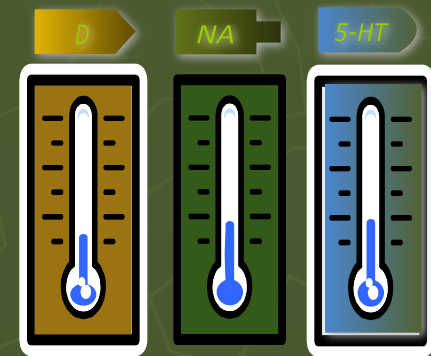
# Антидепрессанты



# Взаимодействие современных моделей патогенеза депрессии



# Депрессия и дефицит нейротрансмиттеров



# Синдромы дефицита моноаминов (S. Stahl , 2005)

Синдром  
дефицита  
дофамина

СПД



Ангедония  
Апатия  
Аспонтанность  
Уплощённый аффект  
Эмоциональная  
отгороженность  
Затруднённое  
абстракт-  
ное мышление  
Нарушение плавности  
и содержательности  
мышления

Синдром  
дефицита  
серотонина

СПС



Гипотимия  
Тревога  
Приступы паники  
Фобии  
Обсессии и  
компульсии  
Пищевой крейвинг  
Булимия  
Боли

Синдром  
дефицита  
норадреналина

СДН



Трудности  
концентрации  
внимания  
«Дефицит» рабочей  
памяти  
Замедление информа-  
ционных процессов  
Гипотимия  
Моторная заторможен-  
ность  
Утомляемость  
Боли

# Признаки аффективности

## Позитивной

- Тоска
- Витальная тревога
- Идеи малоценности, греховности, ущерба
- Суицидальные мысли
- Ипохондрические идеи (фобии?)

## Негативной

- Болезненное бесчувствие (anaesthesia psychica dolorosa)
- Явления моральной анестезии
- Депрессивная девитализация
- Апатия
- Ангедония
- Астения



# Синдромы дефицита и избытка дофамина



Синдром дефицита дофамина - СИД  
D



- апатия
- аспонтанность
- уплощенный аффект
- эмоциональная отгороженность
- затрудненное абстрактное мышление
- нарушение плавности и

содержательности

мышления (его оживление.)



Синдром избытка дофамина - СИД  
D



- быстрая смена побуждений и интересов
- гипербулия
- эйфория
- эмоциональная сверхвключаемость
- чрезмерно абстрактный характер мышления
- путаница в мыслях

# Синдромы дефицита и избытка норадреналина



Синдром дефицита норадреналина - СДН

НА



- трудности концентрации внимания
- апатия
- замедление информационных процессов
- сниженное настроение
- моторная заторможенность
- утомляемость



Синдром избытка норадреналина - СИН

НА



- неустойчивость внимания
- прилив сил
- ускоренное мышление
- повышенное настроение
- двигательное возбуждение
- неустойчивость
- своеобразная анестезия

# Синдромы дефицита и избытка серотонина



Синдром дефицита серотонина - СДС

5-НТ



- сниженное настроение
- тревога
- приступы паники
- фобии
- obsессии и компульсии
- пищевой крейвинг
- булимия
- боли



Синдром избытка серотонина - СИС

5-НТ



- повышенное настроение
- «олимпийское» спокойствие
- «приступ бесстрашия»
- недооценка опасности
- скачка идей, импульсивные действия
- пищевое воздержание
- анорексия
- своеобразная анестезия

# Основные группы и механизмы действия антидепрессантов

Группа	Механизм действия	Нежелательные эффекты
Трициклические антидепрессанты (ТЦА)	Подавление обратного захвата НА и серотонина	Антихолинергические, антигистаминные, антагонизм альфа1-адренорецепторов, прямая мембранная стабилизация
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)	Подавление обратного захвата серотонина	Стимуляция разных типов 5-НТ рецепторов, не связанная с антидепрессивным эффектом, ЖКТ расстройства
Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН)	Подавление обратного захвата НА и серотонина	
Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)	Подавление активности МАО	Взаимодействие с тирамином («сырные» реакции) и симпатомиметиками, подавление изоферментов МАО-А и МАО-В
Тианептин (ССОЗС)	Стимуляция обратного захвата серотонина	
Вальдоксан (Агомелатин)	Агонист мелатонинергических рецепторов Антагонист 5-НТ	

# СПЕКТР ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ АНТИДЕПРЕССАНТОВ II ПОКОЛЕНИЯ



Адаптировано из Richelson E., 1993.

# Свойства идеального антидепрессанта

- ▶ высокая терапевтическая эффективность
- ▶ быстрое наступление клинического эффекта
- ▶ эффективность при поддерживающей терапии
- ▶ минимальные побочные эффекты (безопасность препарата)
- ▶ малая вероятность нежелательных взаимодействий
- ▶ удобство приёма (не более 1-2 раз/сут.)
- ▶ возможность длительного приёма при поддерживающей терапии
- ▶ высокий уровень качества жизни пациента (в связи с хорошей переносимостью и удобством приёма)

# Основные показатели для назначения антидепрессантов

## АНТИДЕПРЕССАНТЫ-СЕДАТИКИ

амитриптилин  
доксепин  
миансерин  
азафен  
тразодон  
флувоксамин

Седативный эффект - тревога и ажитация

## АНТИДЕПРЕССАНТЫ СБАЛАНСИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

мапротилин  
тианептин  
сертралин  
пароксетин  
пиразидол  
кломипрамин

## АНТИДЕПРЕССАНТЫ-СТИМУЛЯТОРЫ

имипрамин  
нортриптилин  
флуоксетин  
ниаламид, ипрониазид, фенелзин

Стимулирующий эффект - заторможенность и апатия

# Традиционные антидепрессанты и их дозы

## амитриптилин

- доля больных 25,7%
- **средняя доза 87 мг**
- рекомендуемая доза 150-200 мг

## имипрамин

- доля больных 4,2%
- **средняя доза 73 мг**
- рекомендуемая доза 150-200 мг

## кломипрамин

- доля больных 4,7%
- **средняя доза 90 мг**
- рекомендуемая доза 100-150 мг

## пипофезин

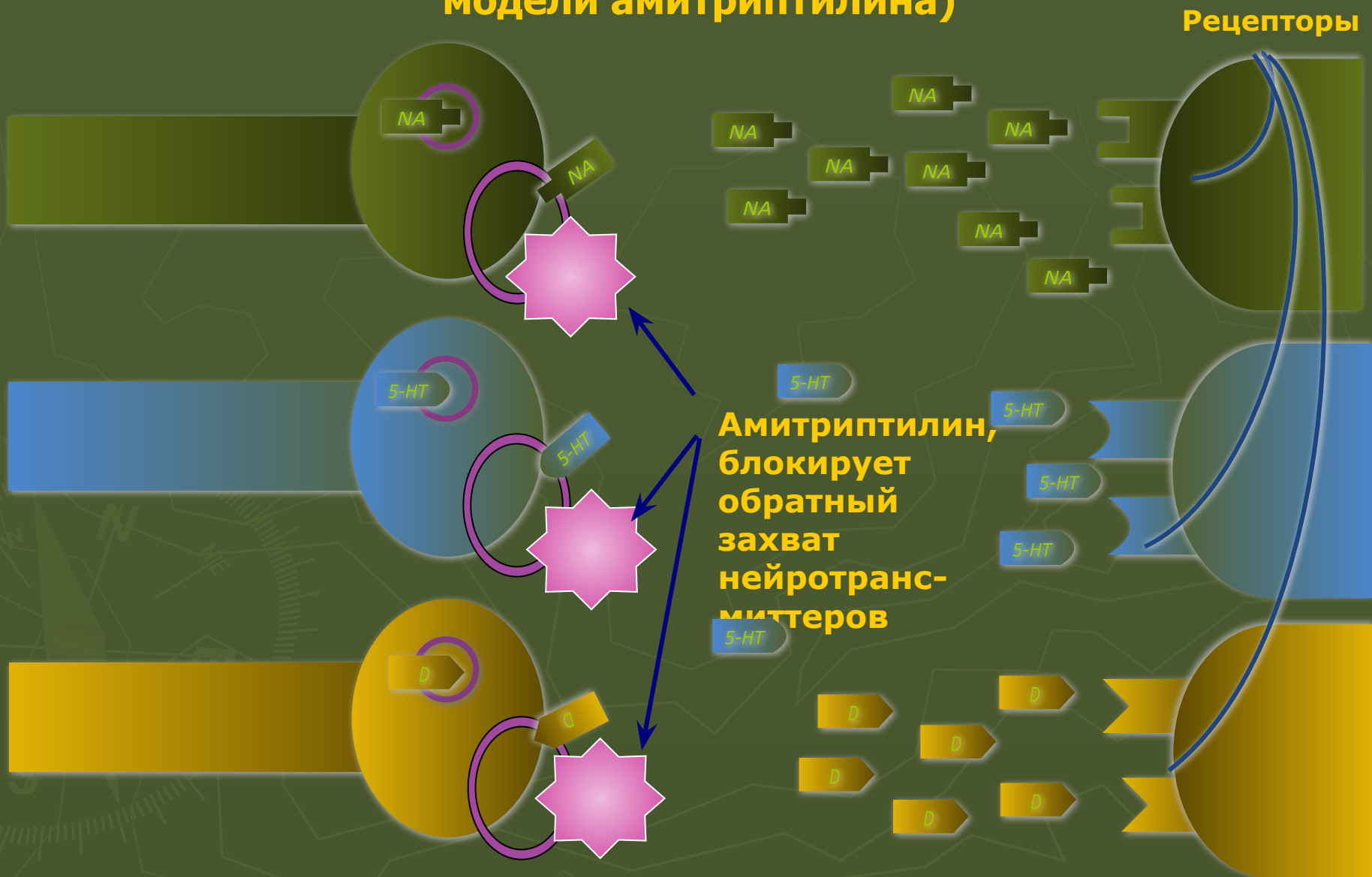
- доля больных 2,5%
- **средняя доза 86 мг**
- рекомендуемая доза 150-200 мг

## пирлиндол

- доля больных 4,8%
- **средняя доза 124 мг**
- рекомендуемая доза 150-300 мг



# Ингибитор обратного захвата норадреналина, серотонина и дофамина способствует выделению этих нейротрансмиттеров (на модели амитриптилина)



# Лечение amitriptyline

тяжелые

СДД

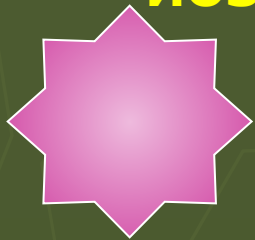
СДС

СДН



# Серотонинергические антидепрессанты

СИОЗС

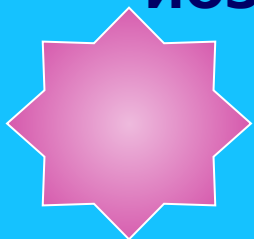


Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) – сетралин (золофт, депрефолт), циталопрам (ципрамил, опра), пароксетин (паксил, актапароксетин), флувоксамин (феварин), флуоксетин (прозак), эсциталопрам (ципралекс)



# Депрессии, циталопрам и эсциталопрам

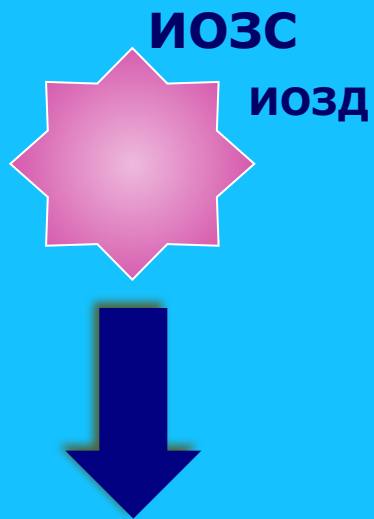
ИОЗС



тревожные

СДС

# Депрессии для сертралина



тревожно-апатические

СДД

СДС

легкие  
тревожные

СДС

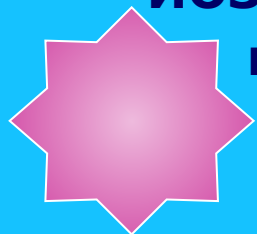
апатические

СДД

ангедонические

СДД

# Депрессии для пароксетина



ИОЗС

ИОЗН

**тревожно-витальные**

СДС

СДН

**тревожно-астенические  
соматизированные**

СДС

СДН

СДС

СДН

**тревожные**

СДС

**витальные**

СДН

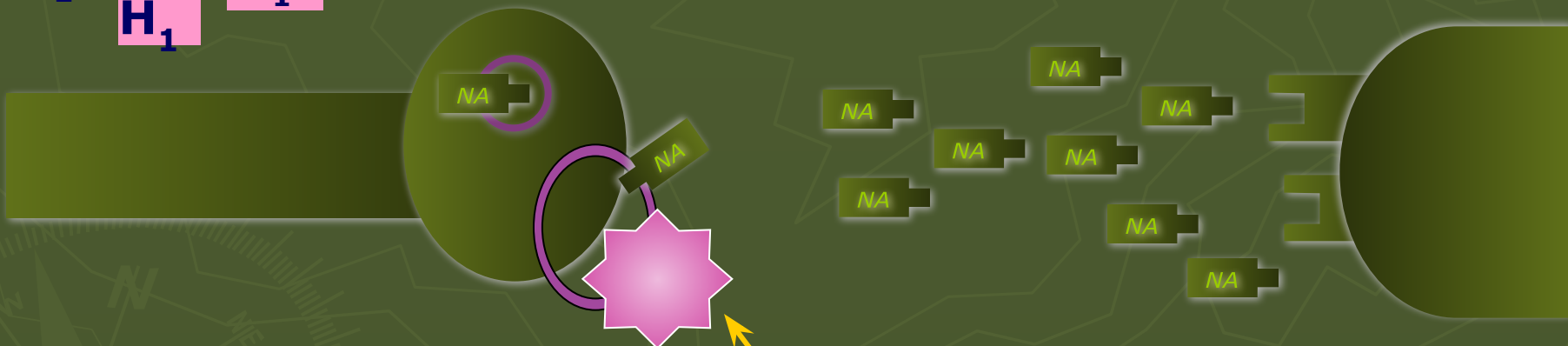
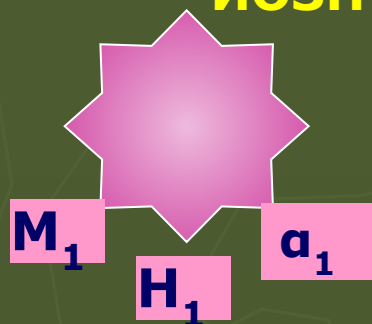
**астенические**

СДН

# Норадренергические антидепрессанты (1)

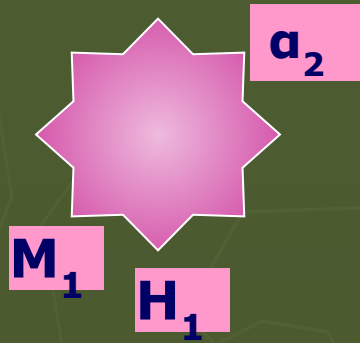
ИОЗН

Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН) – мапротилин (людиомил)



Мапротилин  
блокирует  
обратный  
захват  
норадреналин  
а

# Норадренергические антидепрессанты (2)



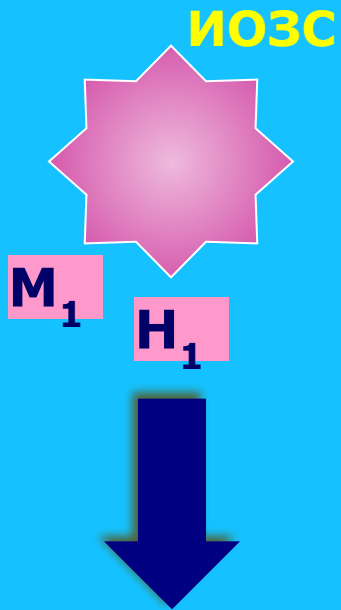
**Блокаторы рецепторов – миансерин (леривон)**



**Серотониновые рецепторы**



# Депрессии, мапротилин и миансерин



**витальные**  
**астенические**

СДН

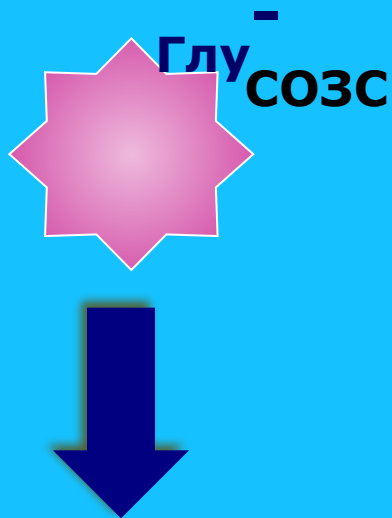
СДН

# Антидепрессанты двойного действия дофамин- и глутаматергические



**Селективный стимулятор обратного захвата серотонина, снижающий содержания внеклеточного глутамата – тианептин (коаксил)**

# Депрессии для тианептина



апатические

СДД

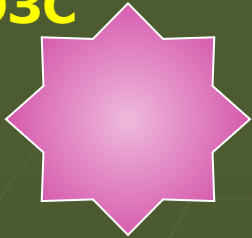
ангедонические

СДД

# Серотонин- и норадренэргические антидепрессанты

ИОЗН

ИОЗС

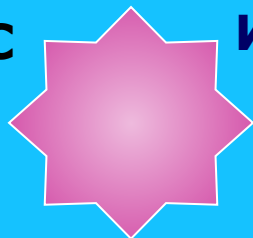


Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина ТЦА - анафранил  
ИОЗСН – дулоксетин (симбалта), венлафаксин (эфевелон), милнаципран (иксел)



# Депрессии для дулоксетина и венлафаксина

ИОЗС



ИОЗН

**тревожно-витальные**

СДС

СДН

**тревожно-астенические  
соматизированные**

СДС

СДН

СДС

СДН

**тревожные**

СДС

**витальные**

СДН

**астенические**

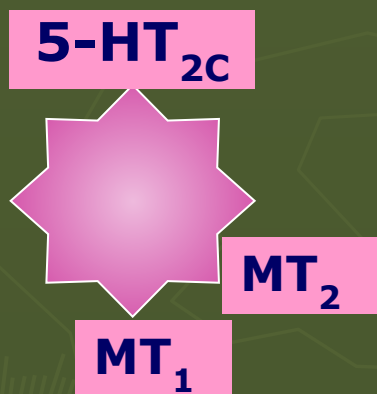
СДН

# Эффективность и переносимость антидепрессантов

переносимость и эффективность

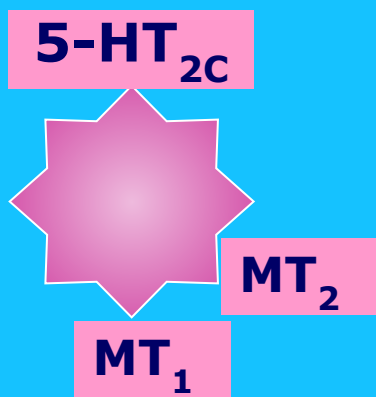


# Мелатонин, дофамин-, норадренэргические антидепрессанты



**Антагонист серотониновых  
рецепторов типа 2С и  
мелатониновых первого и второго  
типа - агомелатин (вальдоксан)**

# Депрессии для вальдоксана



- связаны с осенью и весной, либо осенью-зимой
- отсутствует тенденция к затяжному течению
- ухудшение состояния утром или утром и днем

апато-адинамические

СДД

СДН

астено-ангедонические

СДД

СДН

деперсонализационные

СДД

СДН

витальные

СДН

астенические

СДН

апатические

СДД

ангедонические

СДД



**Ноотропы** (греч. «noos»-мышление и «tropos»-стремление) - это вещества, оказывающие специфическое влияние на высшие интегративные функции мозга, улучшающие память, облегчающие процесс обучения, стимулирующие интеллектуальную деятельность, повышающие устойчивость мозга к повреждающим факторам.

Термин «Ноотропы» предложен создателем препарата пирацетам К. Жиурджеа в 1972 г.

# Свойства ноотропных препаратов

Ноотропами обозначаются средства, которые:

1. оказывают специфическое активирующее влияние на интегративные функции мозга,
2. улучшающие память и умственную деятельность,
3. стимулируют обучаемость
4. повышают устойчивость мозга к агрессивным воздействиям
5. усиливают кортико-субкортикальные связи

# КЛАССИФИКАЦИЯ НООТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

(предложена Т.А.Вороной и С.Б.Серединным (1993г.))

## НООТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Ноотропные средства с преобладающим когнитивным действием (истинные ноотропы)

1.1. Пирролидоновые ноотропные вещества

пирацетам, оксирацетам и др.

1.2. Холинэргические вещества:

1.2.1. Усиление синтеза ацетилхолина и его выброса

холин хлорид, фосфатидил-серин, лецитин и др.

1.2.2. Агонисты холинэргических рецепторов

оксотреморин, хинуклоиды (AF-101B), UM-796, RS-86, CI-976 и др.).

1.2.3. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы

физостигмин, амиридин, галантамин и др.

1.2.4. Вещества со смешанным механизмом:

деманол ацеглюмат, инстенон и др.

1.3. Нейропептиды, их аналоги и фрагменты:

эбиратид, АКТГ 1 – 10 и его фрагменты, соматостатин, вазопрессин и его аналоги, N-ацилпролилдипептиды, **НООПЕПТ**

1.4. Вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот

глутаминовая кислота, мемантин и др.

Ноотропоподобные средства комплексного типа действия (нейропротекторы)

L-карнитин, ацетил-L-карнитин, актовегин, инстенон, ксантиновые производные пентоксифилина, пропентофилин и др.

2.1. Активаторы метаболизма мозга

инстенон, винпоцетин, и др.

2.2. Церебральные вазодилататоры:

нимодипин, циннаризин, флунаризин,

2.3. Антагонисты кальция:

мексидол, пиритинол, альфа-токоферол и др.

2.4. Антиоксиданты:

гаммалон, пантогам, фенибут, нейробутал и др.

2.5. Вещества, влияющие на систему ГАМК:

оротовая кислота, цереброкраст, женьшень, экстракт гинкго билоба, лимонник и др.

2.6. Вещества из разных групп





**Спасибо за внимание !**