

Терапия психических расстройств



Иероним Босх «Извлечение камня глупости»



Методы терапии психических расстройств

Биологическая терапия

Психотерапия

Социальная реабилитация

методы лечебного воздействия на **биологические процессы**, лежащие в основе психических нарушений:

- ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ
- ШОКОВЫЕ МЕТОДЫ
- ХИРУРГИЧЕСКИЕ
- ПРОЧЕЕ

- система психологических методов лечебного воздействия на **психику** и **через психику** на организм больного («лечение словом»)

- комплекс мер, направленных на максимальное приспособление психически больных к жизни в обществе и восстановление их профессионального функционирования

История психофармакотерапии

1952г. - применение первого антипсихотика (нейролептика) - хлорпромазина (аминазин)

1953г. - лечение депрессии ингибиторами МАО

1955г. - применение ТЦА антидепрессанта (имипрамина)

1960г. - выпущен транквилизатор хлордиазепоксид (элениум)

1963г. – описаны ноотропные свойства пирацетама

1965г. – применение атипичного нейролептика клозапина

1971г. – введение в практику селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС)

С 60-х гг. XX века психофармакотерапия – ведущий метод лечения психических расстройств.

Психотропные (психофармакологические) средства

ПФС - группа лекарств, влияющих на психические процессы, регулируют нарушенную психическую деятельность, применяются для лечения психических болезней.

ПФС ≠ ПАВ (психоактивные вещества - вызывающие зависимость).

Среди ПФС свойства ПАВ имеют только:

- транквилизаторы (не все)
- психостимуляторы
- барбитураты
- циклодол

вызывают зависимость только при длительном

Психотерапия может быть:

- **Этиологической** – воздействие на причины вызвавшие заболевание (при экзогенно-органических и психогенных расстройствах).
- **Патогенетической** – редукция симптома-мишени
- **Компенсаторной** – формирование приспособления к продолжающемуся болезненному процессу, компенсаторное влияние (дегидратационная терапия и т.п.)

Виды психофармакотерапии:

- **Купирующая** – купирование острых реакций, чаще парентеральное введение больших доз препаратов.
- **Интенсивная** – комбинированная терапия большими дозами (при затяжных состояниях).
- **Поддерживающая** – после того, как достигнут эффект, при остаточных и стойких расстройствах, средними или низкими дозами препаратов.
- **Превентивная (противорецидивная)** – профилактика обострения (нормотимики при аффективных психозах).
- **Корректирующая** – смягчение патологической симптоматики, улучшение адаптации при невозможности купирования симптомов психического расстройства (корректоры поведения при психопатиях).

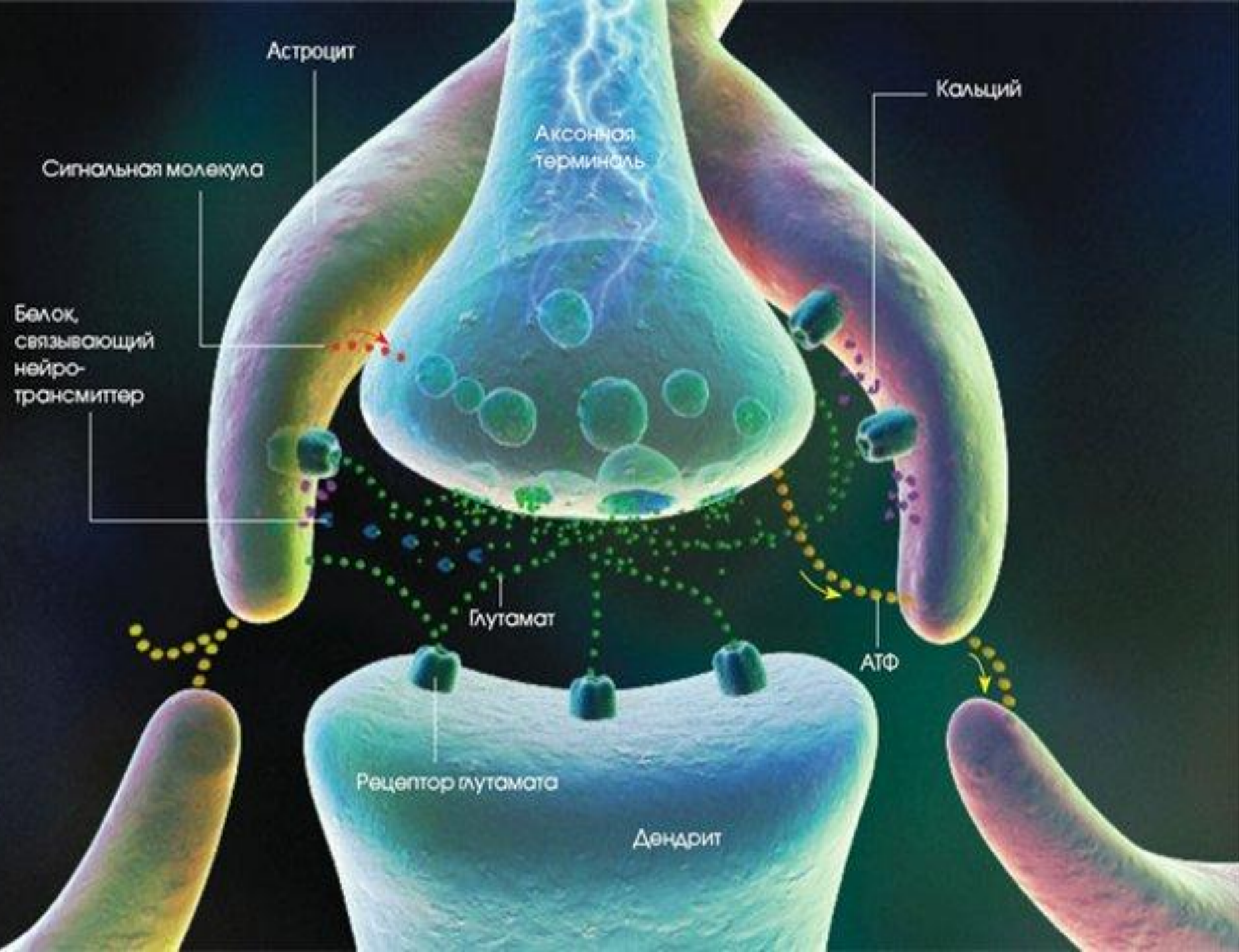
Принципы психофармакотерпии:

- Клиническая обоснованность назначений с учетом динамики болезни
- Принцип минимальной достаточности
- Комплексность, сочетание медикаментозного лечения с психотерапией, социально-трудовой реабилитацией
- Преемственность – между стационарным и внебольничным лечением.

объясняет механизм терапевтического действия большинства ПФС

РЕЦЕПТОРНАЯ ТЕОРИЯ

ПФС влияют на нейромедиаторные системы ГМ и определённые структуры нервных синапсов, и как следствие на уровень концентрации в синапсе нейромедиаторов.



СПИСОК НЕКОТОРЫХ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ:

1. Аминокислоты:

- ГАМК
- Глицин
- Глутаминовая кислота

2. Катехоламины:

- Адреналин
- Норадреналин
- Дофамин

3. Другие моноамины:

- Серотонин
- Гистамин
- Ацетилхолин

- Анандамид
- Аспартат
- АТФ
- Вазоактивный
интестинальный пептид
- Глутамат
- Окситоцин
- Таурин
- Триптамин
- Эндоканнабиноиды
- N-ацетиласпартилглутамат

Классификация психотропных средств

1. ПСИХОЛЕПТИКИ - успокаивающие, затормаживающие, депримирующие :

- **Нейролептики** (антипсихотики), редуцируют психопродукцию
- **Транквилизаторы** (анксиолитики), успокаивающие, противотревожные, антифобические препараты
- **Нормотимики** (тимоизолептики, стабилизаторы настроения)
- **Гипнотики** – вызывающие сон или облегчающие его наступление

2. ПСИХОАНАЛЕПТИКИ - стимулирующие, возбуждающие, активирующие:

- **Антидепрессанты** (тимоаналептики) - нормализуют сниженное настроение
- **Психостимуляторы** (психотоники) - вызывают психомоторную активацию
- **Ноотропы** - активизируют метаболизм в клетках головного мозга

3. ПСИХОДИСЛЕПТИКИ обладают психотомиметическим или психоделическим действием, т.е. способностью продуцировать психоз, используются в научных целях и не имеют значения для терапии психических заболеваний.

Психические эффекты психотропных препаратов

Эффект	Характеристика действия
Анксиолитический	Устранение тревоги и страха
Антидепрессивный	Снимающий болезненное снижение настроения
Антиманиакальный	Купирующий болезненное повышение настроения
Антипсихотический	Купирующий галлюцинации и бред
Тимостабилизирующий	Купирующий болезненные фазовые расстройства настроения
Снотворный	Вызывающий сонливость и сон
Седативный	Вызывающий торможение психической деятельности и моторики
Транквилизирующий	Устранение психоэмоционального напряжения

I. АНТИПСИХОТИКИ (НЕЙРОЛЕПТИКИ)

(греч. neuron – нерв, leptikos – способный взять)

- купирование всех основных проявлений психоза (возбуждения, галлюцинаций, бреда, кататонии, дисфории)
- угнетение психической активности, внутреннего напряжения
- вызывают заторможенность с характерным безразличием к окружающему и к своей психопатологической продуктивной симптоматике
- подавление инстинктов
- купирование навязчивостей, сверхценных идей, симптомов истерии

В настоящее время синтезировано около 500 нейролептиков, в РФ применяется около 70.

Механизм действия нейролептиков

Блокада рецепторов ЦНС:

- постсинаптических дофаминовых (D_2)
- пресинаптических дофаминовых (D_3)
- серотониновых (5-НТ)
- норадреналиновых (α_1)
- гистаминовых (H_1)
- ацетилхолиновых (М)

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ



Локализация

Мезолимбическая и мезокортикальная системы (эмоциональное состояние)

Гипоталамус-гипофиз (температура тела)

Экстрапирамидная система (кинез)

Триггерная зона рвотного центра

Психотропные эффекты антипсихотиков (нейролептиков)

- Антипсихотический
- Седативный
- Транквилизирующий
- Антидепрессивный
- Антиагрессивный
- Психостимулирующий
- Снотворный

Клинические эффекты нейролептиков

- **Антипсихотическое действие** \Leftarrow блокады постсинаптических D_2 рецепторов мезолимбической и мезокортикальной областей
- **Неврологическая симптоматика** \Leftarrow блокады D_1 рецепторов экстрапирамидной системы (регулирующей мышечный тонус и произвольную мышечную активность)
- **Гипотермическое действие** \Leftarrow блокады D рецепторов гипоталамуса
- **Антиэметические свойства** \Leftarrow блокады D_2 -рецепторов триггерной зоны рвотного центра
- **Снижение содержания гормона роста и увеличение выработки пролактина** \Rightarrow у женщин нарушения менструального цикла, галакторея, у мужчин – снижение либидо и импотенция
- **Холинолитические свойства** \Rightarrow сухость во рту, запоры, нарушение аккомодации, повышение внутриглазного давления, увеличение ЧСС
- **Антигистаминные** (седация, \uparrow массы тела)
- **Адренолитические свойства** (блокируют центральные и периферические α -адренорецепторы) \Rightarrow гипотензия и нейровегетативные побочные эффекты
- **Анапгезирующее действие**

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИПСИХОТИКОВ

А. Традиционные (типичные) нейролептики:

1. Преимущественно с **седативным** действием
2. Преимущественно с **антипсихотическим** действием
3. «Малые» антипсихотики (с умеренными антипсихотическими и **седативными** свойствами)
4. С преимущественно **стимулирующим** действием.

Б. Атипичные антипсихотики

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИПСИХОТИКОВ

- 1. ПРЕИМУЩЕСТВЕННО С СЕДАТИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ** – за счет блокады гистаминовых и альфа-1 адренорецепторов =>(сильно снижают АД). Быстро купируют состояния психомоторного возбуждения!

Хлорпромазин (Аминазин) – таб. 25мг.; 2,0 - 2,5% р-ра в/м (**в/в нельзя - флебиты!**).

Левомепромазин (Тизерцин) - выраженный снотворный эффект, возможно в/в введение

Хлорпротиксен (Труксал)

Клозапин (Азалептин) – не дает ЭПС

Пропазин (промазин) - седативный эффект меньше, но лучше переносится

- 2. ПРЕИМУЩЕСТВЕННО С АНТИПСИХОТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ** – высокое сродство к дофаминовым рецепторам, **выраженное дезингибирующее действие, выраженные ЭПС** (корректоры ЭПС таб. **ЦИКЛОДОЛА** 2-4 мг/сут) и эндокринные побочные эффекты.

Галоперидол – таб. по 1,5 мг и 5 мг, 0,5% р/р для в/м и в/в введения

Трифлуоперазин (Трифтазин) – при бредовой симптоматике

Зуклопентиксол (Клопиксол) – выраженное антипсихотическое и тормозящее действие (купирует ажитацию)

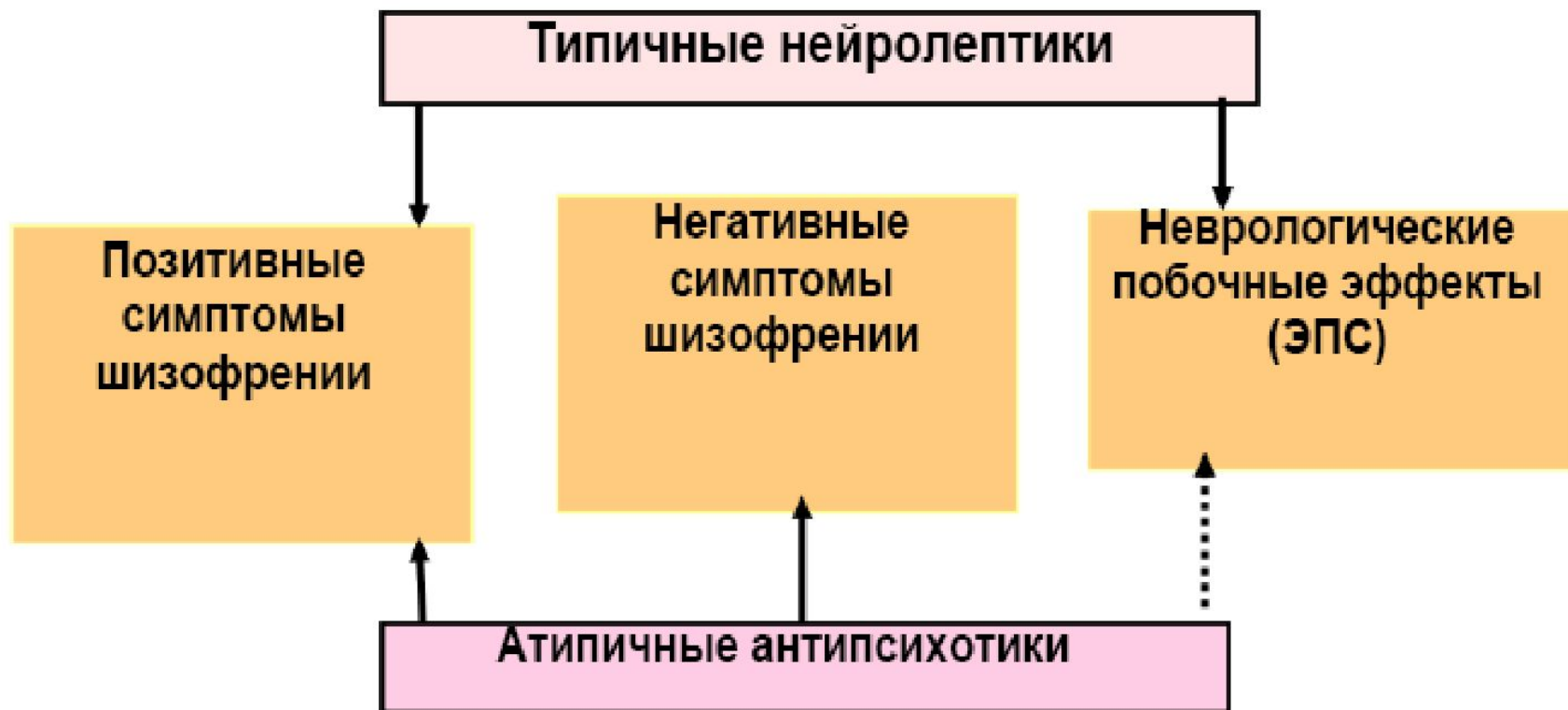
3. «МАЛЫЕ» АНТИПСИХОТИКИ – имеют малое сродство к дофаминовым рецепторам => слабое антипсихотическое действие, но обладают анксиолитическим, седативным, снотворным, вегетостабилизирующим действием. Терапия резистентных тревожных расстройств, коррекция поведенческих расстройств (психопатии, олигофрении), купирование возбуждения у пожилых больных (например, при сосудистой спутанности), лечение расстройств сна.

- **Тиоридазин (Сонапакс)** – при длительном приеме возм. токсич. ретинопатия
- **Перициазин (Неулептил)** - «корректор поведения»
- **Терален (тералиджен, алимемазин)** – вегетостабилизирующие свойства
- **Тиапридал (тиаприд)** – атипичный , особенно хорошо в геронтологии
- **Сульпирид (Просульпин, Эглонил)** – антидепрессивно-антибредовое действие

4) РАСТОРМАЖИВАЮЩИЕ, ДЕЗИНГИБИРУЮЩИЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ - с преимущественно стимулирующим, антиаутистическим действием, эффективны малые дозы:

- **Префеназин (Этаперазин)**

АТИПИЧНЫЕ НЕЙРОЛЕРТИКИ блокируют в основном **D2** => низкая способность вызывать экстрапирамидные синдромы и **серотониновые (5-НТ)** => оказывают влияние на **негативные симптомы шизофрении**



Б. Атипичные антипсихотики

- **Клозапин (азалептин, лепонекс, клозастен)** – препарат резерва при резистентности
- **Рисперидон (рисполепт, риссет, сперидан)**
- **Оланзапин (зипрекса)**
- **Эглонил (сульпирид)**
- **Тиапридал (тиаприд)**
- **Сульпирид (просульпин)**
- **Сероквель (кветиапин)**
- **Амисульприд (солиан)**
- **Палиперидон (инвега)**
- **Сертиндол (сердолект)**
- **Арипипразол (абилифай)**

Пролонгированные формы антипсихотиков

Специальные лекарственные формы, после в/м введения постепенно высвобождаются из мышечного депо в кровь, оказывают терапевтическое действие в течение длительного времени (до 1 месяца).

Преимущества перед таблетированными формами:

Полный контроль приема препарата (при отказе больных принимать препарат). Удобство приема (1-2 раза в месяц)

Препараты:

- **Галоперидол-деcanoат**
- **Клопиксол-депо**
- **Рисполепт-конста**

Согласно химической классификации, можно выделить:

1. Фенотиазины и другие трициклические производные:
 - Алифатические (хлорпромазин, левомепромазин, промазин, алимемазин);
 - Пиперидиновые (перициазин, пипотиазин, тиоридазин);
 - Пиперазиновые (трифлуоперазин, френолон, тиопроперазин, перфеназин, прохлорперазин, тиопроперазин, флуфеназин).
2. Производные тioxантена (зуклопентиксол, флупентиксол, хлорпротиксен).
3. Замещённые бензамиды (амисульприд, сульприд, сультоприд, тиаприд).
4. Производные бутирофенона (бенперидол, галоперидол, дроперидол, трифлуперидол).
5. Производные дибензодиазепина (кветиапин, клозапин, оланзапин).
6. Производные бензизоксазола (рисперидон).
7. Производные бензизотиазолилпиперазина (зипразидон).
8. Производные индола (дикарбин, сертиндол).
9. Производные пиперазинилхинолинона (арипипразол)

Показания к применению нейролептиков в психиатрической практике

- Психозы различной этиологии: шизофрения, нарушения психики при органических поражениях мозга и эпилепсии, маниакальные фазы при биполярном аффективном расстройстве (в т.ч. непсихотического уровня), делирий и абстинентный синдром
- Реактивные состояния с преобладанием аффективных расстройств, тревоги, страха.
- Коррекция поведения (возбуждение, агрессия) в том числе у детей и стариков

Побочные эффекты и осложнения нейролептической терапии

- Центральные неврологические - нейролептический синдром
- Психические нарушения (седация, депрессогенное действие, негативные симптомы – апатия, абулия)
- Вегетативные нарушения: ортостатическая гипотензия, потливость, запоры
- Аллергические реакции
- Синдром отмены препарата
- Побочные явления, которые развиваются при длительном применении в течение нескольких месяцев или лет, имеют стойкий характер (поздняя дискинезия – букко-лингво-мастикоторный синдром)

Нежелательные эффекты антипсихотиков

Психические:

- Седация/сонливость
- Депрессогенное действие (особенно аминазин)
- Вторичные негативные расстройства (апатия и абулия, которые возникают при длительном лечении, особенно в стационарных условиях)

Влияние на сердечно-сосудистую систему:

- Снижение АД, ортостатические реакции - аминазин, тизерцин;
- увеличение интервала QT (риск развития желудочковых аритмий и внезапной смерти) – особенно сонапакс

Агранулоцитоз – у 1-3% принимающих клозапин (=> его назначение требует постоянного контроля картины крови)

Обменные нарушения (увеличение массы тела, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа) – чаще при применении атипичных антипсихотиков (особенно клозапин и оланзапин)

НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

1. **ЭКСТРАПИРАМИДНЫЙ СИНДРОМ (ЭПС):** для коррекции применяются циклодол и бета-блокаторы
 - **с гипокинетическими нарушениями** - лекарственный паркинсонизм (повышение мышечного тонуса, тризм, ригидность, скованность и замедленность движений и речи, маскообразное лицо, слюнотечение)
 - **с гиперкинетическими нарушениями** (тремор, гиперкинезы – хореоформные, атетоидные и пр.)
2. **АКАТИЗИЯ, ТАСИКИНЕЗИЯ** (в отличие от акатизии отсутствуют мучительные ощущения, потребность в движениях является первичной тенденцией)
3. **ОСТРАЯ ДИСТОНИЯ**
4. **ДИСКИНЕЗИИ** (окулогирные кризы, тортиколлис, торсионный спазм, экзитомоторные кризы)
5. **ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (ЗНС)**

В большинстве случаев возникшие на фоне приема психотропного препарата ЭПС, регрессируют после его отмены.

Но некоторые разновидности нейролептических дискинезий и дистоний носят стойкий характер и персистируют даже после отмены вызвавшего их препарата – **поздние дискенизии**.

Вероятность развития ятрогенных ЭПС зависит от:

- фармакологических свойств нейролептика
- дозы нейролептика
- схемы приема нейролептика
- индивидуальной чувствительности больного.

Лечение ЭПС

- Отмена типичного нейролептика или снижение его дозы. Перевод больного на атипичный нейролептик
- Холинолитик - Циклодол – 6-10 мг/сут,
- Бипериден – 6 мг/сут в табл. или 5 мл в/м.
- Амантадин сульфат (ПК-Мерц).
- Витамин В6.
- Бензодиазепины - Диазепам 15-30 мг/сут в табл. или 5-10 мг в/м, в/в.
- Бета-адреноблокаторы (пропранолол / анаприлин 20–60 мг/сут) и антигистаминовые препараты.

Злокачественный нейролептический синдром

- Генерализованная мышечная ригидность
- Центральная гипертермия (выше 38°)
- Помрачение сознания
- Выраженная гиповолемия
- Изменения формулы крови (ускорение СОЭ, лимфопения, умеренный лейкоцитоз без палочкоядерного сдвига), повышение в плазме крови активности **трансаминаз** и **креатинфосфокиназы**.
- Вегетативные расстройства (профузное потоотделение, аритмии, тахипноэ, одышка, бледность кожи, колебания АД, нарушение мочеиспускания, олигурия)

Лечение ЗНС:

- Прекращение приема нейролептика.
- Назначение антипиретиков.
- Госпитализация в реанимационное отделение;
- Интенсивная инфузионная терапия, поддержание гемодинамики и газового состава крови, коррекция КЩС и электролитов,
- Симптоматическая и патогенетическая терапия:
 - амантадин** (ПК-Мерц в/в капельно 2 раза в сутки на протяжении 10 дней),
 - бензодиазепины** - диазепам 10 мг в/в,
 - гепарин, дантролен, сульфат магния** в\в,
 - бромкриптин** - агонист D2 рецепторов до 60 мг в сутки
- Профилактика вторичных инфекций.
- Интенсивная дезинтоксикационная терапия, включая **плазмаферез**

Нейровегетотропные эффекты нейролептиков и их применение в медицинской практике

- В **хирургии** – в составе смесей для искусственной гипотермии (аминазин)
- В **анестезиологии** и реаниматологии – нейролептаналгезия (дроперидол), в составе некоторых «литических» смесей
- В **дерматологии** – для лечения нейродермита, зудящих дерматозов (тизерцин, сонапакс, этаперазин)
- В **терапии** – лечение икоты, тошноты и рвоты за счет угнетения рвотного центра при блокаде дофаминовых рецепторов (этаперазин).

II. **АНТИДЕПРЕССАНТЫ**

(тимоаналептики) – класс препаратов, способных устранять патологически сниженное настроение или депрессивный аффект.

Исторически: первое поколение – трициклические антидепрессанты (1955г) и необратимые ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), (1956г).

Основные показания для применения:

1. Депрессивный эпизод
2. Рекуррентное депрессивное расстройство
3. Депрессивная фаза БАР

Дополнительные показания для применения:

1. ПР и другие тревожные расстройства, Генерализованное тревожное расстройство
2. ОКР
3. Депрессивные нарушения в структуре шизофрении
4. Дистимия
5. ПТСР
6. Булимия
7. Невропатический болевой синдром
8. Энурез
9. Послеродовая депрессия
10. Атипичная депрессия

Психотропные эффекты антидепрессантов

- Антидепрессивный (тимолептический)
- Седативный
- Снотворный
- Антифобический
- Анксиолитический
- Стимулирующий

дозозависимые эффекты

Антидепрессанты

- Основное действие антидепрессантов – **тимоаналептическое**.
- Противотревожное или стимулирующее действия – рассматриваются как вторичные и определяют клиническую классификацию антидепрессантов.
- Механизм действия основан на повышении содержания моноаминов (**серотонина, норадреналина, дофамина**) в синаптической щели.
- Различные группы антидепрессантов способствуют повышению содержания моноаминов различными путями (ингибируют обратный захват, блокируют их разрушение моноаминоксидазой (МАО) и пр.), могут действовать как на все моноамины, так и избирательно. На механизме действия основана **фармакодинамическая** классификация.

Фармакодинамическая классификация антидепрессантов

Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)

Необратимые (НИМАО)

- **Не** применяются

Обратимые ингибиторы МАО-А (ОИМАО-А)

пирлиндол (Пиразидол)
моклобемид (Аурорикс)

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

Неселективные (НИОЗНС): Трициклические антидепрессанты (ТЦА)

амитриптилин
имипрамин (Мелипрамин)
кломипрамин (Анафранил)

Селективные: **СИОЗНС**

милнаципран (Иксел)
дулоксетин (Симбалта)

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: СИОЗС

флуоксетин (Прозак)
пароксетин (Паксил, Рексетин)
сертралин Золофт, Стимулотон, Асентра)
циталопрам (Ципрамил)

Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина/ антагонисты норадреналина:

миансерин (Леривон)

Ингибиторы обратного захвата серотонина/ антагонисты серотонина: ИОЗСАС

- тразодон (Триттико)

Селективные стимуляторы обратного захвата серотонина: ССОЗС

- тианептин (Коаксил)

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АД

АД с седативным действием	АД сбалансированног о действия	АД со стимулирующим действием
Амитриптилин	Пиразидол	Флуоксетин (Прозак)
Флувоксамин (Феварин)	Циталопрам (Ципрамил)	Имипрамин
Миансерин (Леривон)	Сертралин (Золофт)	(Мелипрамин)
Тразодон (Триттико)	Пароксетин (Паксил)	Маклобемид (Ауорикс)
Миртазапин (Ремерон)	Тианептин (Коаксил)	
	Мапротилин (Лудиабил)	

Клинико-нейрохимическая классификация АД:

1. Ингибиторы пресинаптического захвата нейромедиаторов;
2. Блокаторы путей метаболического разрушения нейроаминов (ингибиторы МАО);
3. Активаторы обратного захвата серотонина;
4. АД с рецепторным механизмом действия.



I

**ИНГИБИТОРЫ
ПРЕСИНАПТИЧЕСКОГО
ЗАХВАТА
НЕЙРОМЕДИАТОРОВ**

Механизм действия	Препараты
Неселективные ингибиторы обратного захвата нейромедиаторов (классические ТА)	<ul style="list-style-type: none"> -Амиксид -Амитриптилин -Нортриптилин -Имипрамин -Дезипрамин -Кломипрамин -Пипофезин -Флуацизин -Доксепин
СИОЗС	<ul style="list-style-type: none"> -Пароксетин -Флуоксетин -Сертралин -Флувоксамин -Циталопрам; -Эсциталопрам; -Тразодон
СИОЗН	<ul style="list-style-type: none"> Ребоксетин
СИОЗСН	<ul style="list-style-type: none"> Венфлаксин Дулоксетин Милнаципран
Ингибитора обратного захвата норадреналина, серотонина, дофамина	<ul style="list-style-type: none"> Бупропион

І А
НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ
ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО
ЗАХВАТА
НЕЙРОМЕДИАТОРОВ
(КЛАССИЧЕСКИЕ ТА)

Неселективные ингибиторы обратного захвата нейромедиаторов (классические ТА)

Показания:

- **F32, F33;**
- Тревога (доксепин);
- Энурез у детей (Имипрамин – средство дополнительного действия);
- Инсомния (Амитриптилин, Доксепин)
- Агорафобия с паническими атаками (Имипрамин, Кломипрамин)
- Нервная булемия (Имипрамин, Дезипрамин)
- ОКР (Кломипрамин)
- Резистентные депрессии (Кломипрамин)
- Головная боль (Амитриптилин, Имипрамин, Доксепин)

Неселективные ингибиторы обратного захвата нейромедиаторов (ТА):

Вторичные амины:

1. Аффинитет к норадренэргическим R

-Нортриптилин

-Дезипрамин

2. Аффинитет тот же

-----////////-----

Третичные амина

1. Аффинитет к серотониновым R

-Амитриптилин

-Имипрамин

-Кломипрамин

2. Аффинитет к опиатным рецепторам (аналгезирующее действие)

Important

Взаимодействие:

- Высокий риск развития серотонинового синдрома (при сочетании с *ИМАО*)
- ~~Кломипрамин+СИОЗС~~
- Повышение уровня и клинической эффективности ТА возникает при одновременном приеме *глюкокортикоидов, оральных контрацептивов, салицилатов, тиреоидных гормонов, клопромазина и перфеназина;*
- *Нейролептики* усиливают гипотонию при приеме ТА;
- *Барбитураты и карбамазепин* снижают концентрацию и клиническую эффективность ТА
- *Никотин и хронический прием алкоголя* снижает концентрацию и клиническую эффективность ТА (третичных ТА – **Амитриптилин, Имипрамин, Кломипрамин**)
- *Алкоголь, Антигистаминные, Антипсихотические, Седативные ЛС* усиливают седативный эффект ТА

II

БЛОКАТОРЫ ПУТЕЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО РАЗРУШЕНИЯ НЕЙРОАМИНОВ (ИНГИБИТОРЫ MAO)

Выделяют 2 группы иМАО:

- Неселективные необратимые иМАО
(ниаламид, фенелзин)



Тираминовый «Сырный» синдром

- Селективные обратимые иМАО
(Моклобемид)

~~Тираминовый «Сырный» синдром~~

III

АКТИВАТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА

Тианептин

Единственный АД, обладающий **серотониннегативной** активностью, т. е. уменьшает количество серотонина в синаптической щели, стимулируя его обратный захват.



Нейропротективные эффекты:

1. Повышение спонтанной активности пирамидальных клеток;
2. Увеличение скорости их восстановления после функционального подавления

Применение:

1. При депрессивных расстройствах невротического и субпсихотического уровня (у пожилых лиц; в период климактерического периода у женщин; у больных хроническим алкоголизмом в абстинентный период – синдром ангедонии);
2. Тревожно-депрессивное состояние (с соматическими жалобами);
3. ПТСР

Взаимодействие:

Несовместим с неселективными ингибиторами МАО (Серотониновый синдром)

IV

А/Д С РЕЦЕПТОРНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ

Миансерин, Миртазапин, Агомелатин

Рецепторный механизм действия = усиление высвобождения нейромедиаторов:

НА (Миансерин)

НА+Сер (Миртазапин)

НА+ Доф (Агомелатин)

Применение:

- Депрессии различного генеза в сочетании с СИОЗС, СИОЗСН;
- Редко в качестве монотерапии.

Взаимодействие:

- Несовместим с ингибиторами МАО (после них необходим двухнедельный интервал),
- Усиливает депримирующее влияние алкоголя, эффекты гипотензивных средств,
- Ослабляет эффекты антиконвульсантов.

Клинические эффекты антидепрессантов

- **Тимоаналептическое** действие антидепрессантов развивается **не ранее чем через 2 недели приема!** Стимулирующее и седативное сразу! (Опасность назначения стимулирующих антидепрессантов: депрессия сохраняется, а идеомоторной заторможенности нет – риск суицида в первые 2 недели приема)
- **Антидепрессанты назначаются длительными курсами** (не менее 3-х месяцев). Опасности развития зависимости (пристрастия) нет (т.к. не обладают свойствами ПАВ).
- При рекуррентной депрессии антидепрессанты назначают в качестве противорецидивной терапии.
- **Антидепрессанты – наиболее эффективная группа препаратов для лечения тревожных расстройств** (тревожно-фобическое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, панические атаки и пр.)

Показания для назначения антидепрессантов

- **Тоскливые и тревожные депрессии** – предпочтительно назначение седативных или сбалансированных антидепрессантов
- **Апатические депрессии** – стимулирующие (при отсутствии риска суицида)
- **При тяжелых депрессиях** – показаны трициклические антидепрессанты (наиболее «сильные», «золотой стандарт» эффективности, но имеют много побочных эффектов). При депрессивно-бредовых состояниях антидепрессанты комбинируют с антипсихотиками
- **При умеренных и легких депрессиях** - (особенно маскированных, сопровождающихся сенестопатиями и ипохондрическими переживаниями, при соматических заболеваниях) показаны антидепрессанты с минимально выраженными побочными эффектами (СИОЗС, коаксил и пр.)

Побочные эффекты антидепрессантов (дозозависимые эффекты)

Соматотропные:

- Гипотензия
- Сухость во рту
- Ухудшение зрения
- Задержка мочи
- Головные боли
- Запоры

Токсикоаллергические

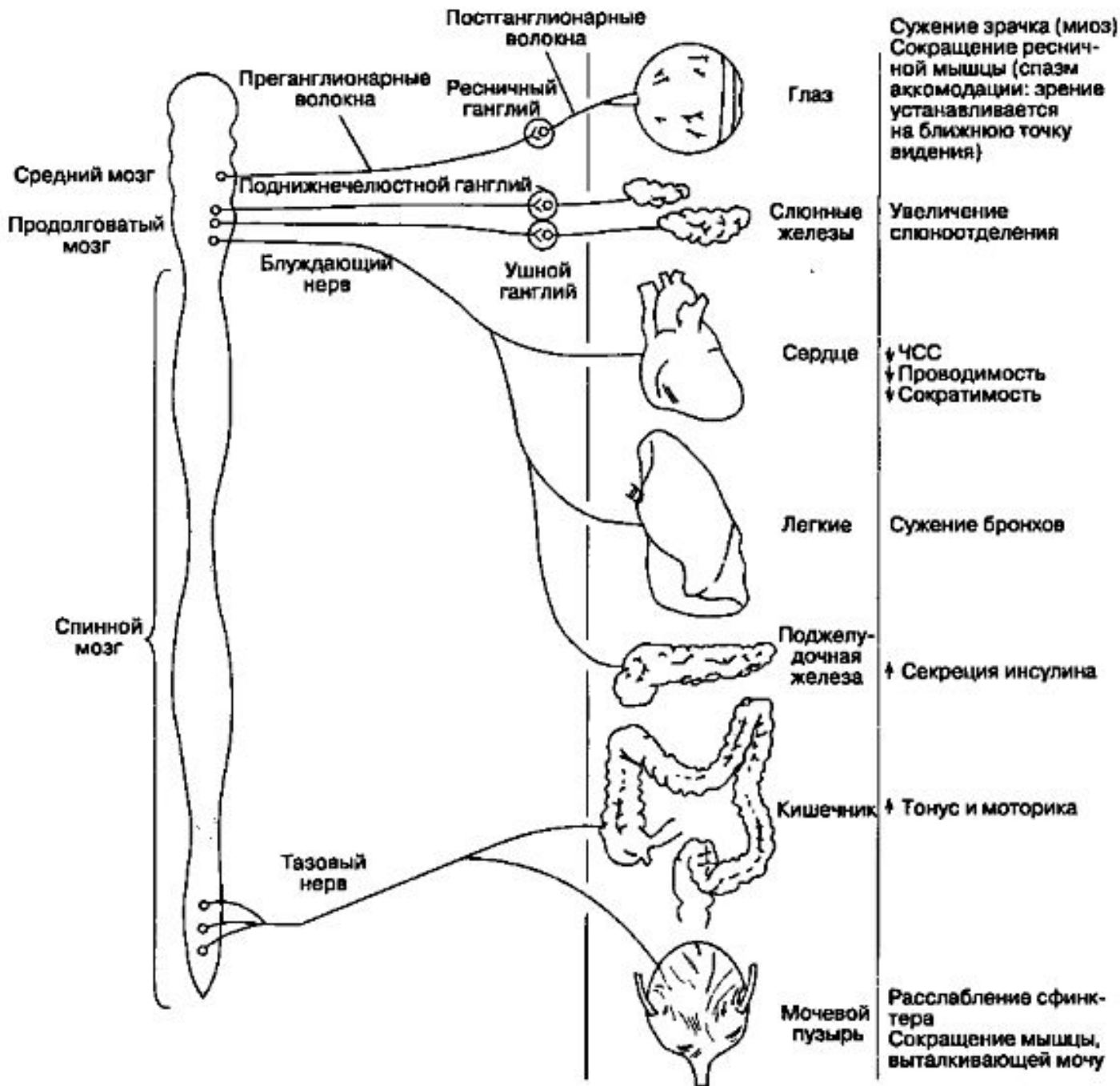
- Гепатиты

Психические:

- Сонливость днем
- Заторможенность
- Рассеянное внимание
- Делирий
- Возбуждение
- Бессоница

Неврологические:

- Тремор конечностей



Эффекты Ацетилхолина

Побочные эффекты антидепрессантов

А. На ЦНС:

- **Для седативных** антидепрессантов: сонливость днем, заторможенность, рассеянное внимание, замедленная реакция (особенно нежелательно для работающих амбулаторных пациентов)
- **Для стимулирующих:** бессонница, тревога, суицидные мысли.
- **Для трициклических** антидепрессантов при передозировке возможно возникновение делирия (холинолитические эффекты)
- Тремор, головные боли – для антидепрессантов любых групп

Б. Прочие побочные эффекты:

- **трициклические антидепрессанты:** задержка мочи, запоры, сухость во рту, кардиотоксическое действие, сексуальные расстройства
- **СИОЗС** - сексуальные расстройства, диарея

- **СЕРОТОНИНОВЫЙ СИНДРОМ (СС)** — редкая, потенциально смертельно опасная реакция организма на приём серотониномиметического средства, повышающего серотонинергическую передачу. Развивается в течение нескольких часов или дней после начала лечения или увеличения дозы (трициклические и тетрациклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и др.), особенно в комбинации с препаратами, усиливающими действие серотонина (ингибиторы МАО, препараты лития, бромокриптин, пентазоцин). Сочетание антидепрессантов групп **СИОЗС** и **ИМАО** приводит к СС в 50%.
- Может возникать в результате отравлений (наиболее часто при применении антидепрессантов), неблагоприятной реакции на комбинацию принимаемых лекарств или определенных наркотических средств.

Клиника серотонинового

синдрома

- **Изменения в психическом статусе:** возбуждение, ажитация, тревога, делирий, эйфория, маниакальный синдром, галлюцинации, спутанность сознания, мутизм, кома
- **Симптомы вегетативной дисфункции:** боли в животе, понос, гипертермия (от 37—38°С до 42° и выше), головные боли, слезотечение, расширенные зрачки, тошнота, тахикардия, тахипноэ, колебания АД, озноб, повышенное потоотделение
- **Неврологические нарушения:** акатизия, двусторонний симптом Бабинского, эпилептиформные припадки, гиперрефлексия, нарушения координации, миоклонус, горизонтальный и вертикальный нистагм, окулогирные кризы, опистотонус, парестезии, мышечная ригидность, тремор

Серотониновый синдром (СС)

Симптоматика тяжелого серотонинового синдрома напоминает злокачественный нейрорептический синдром (повышение активности серотонинергической системы приводит к торможению дофаминергических нейронов).

Лечение серотонинового синдрома

- Обычно проходит самостоятельно в течение нескольких часов или дней после отмены серотониномиметического препарата. Однако возможен и летальный исход.
- Антагонисты серотонина - **метисергид, ципрогептадин** и бета-адреноблокаторы (**пропранолол**) способствуют более быстрому восстановлению.
- Для уменьшения мышечной ригидности, и вызываемой ею гипертермии, могут использоваться **бензодиазепины** (**диазепам, лоразепам**) и прямой миорелаксант – **дантролен**.

III. ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

- вещества, избирательно устраняющие эмоциональную неустойчивость, напряженность, тревогу, страх.

Термин «транквилизатор» (*от лат. tranquille - делать спокойным, безмятежным*) ввел американский психиатр В. Rush в 1810 г., назвав так сконструированное им *деревянное смирительное кресло*.

В качестве первых анксиолитиков использовались опиаты и алкоголь, их применение с медицинской целью насчитывает 3,5 тыс. лет.

В XIX в. стали применять бромиды, а в начале XX в. соли барбитуровой кислоты.

В 1959 году в клиническую практику под торговым названием «либриум» (освобождающий) введён элениум (хлордиазепоксид) первый представитель группы бензодиазепинов.

Широко используются не только в психиатрии, но и в соматической медицине, а также здоровыми людьми для снятия отрицательных сторон эмоционального стресса и коррекции нарушений сна.

Химическая классификация транквилизаторов

Бензодиазепиновые:

- **Диазепам** (Седуксен, Реланиум, Сибазон),
- **Феназепам**
- **Хлордиазепоксид** (Элениум),
- **Тофизопам** (Грандаксин),
- **Лоразепам** (Лорафен),
- **Оксазепам** (Нозепам, Тазепам),
- **Нитразепам** (Радедорм),
- **Алпразолам** (Ксанакс),
- **Клоназепам** (Антелепсин).

Препараты других химических групп:

Дневные транквилизаторы –

- **Гидроксизин** (Атаракс),
- **Бенактизин** (Амизил)
- **Мезапам** (Рудотель)
- **Фенибут**
- **Афобазол**
- **Тенотен**
- **Мебикар (Адаптол)**
- **Мексидол**
- **Стрезам (Stresam)**
- **Буспирона гидрохлорид - (Спитомин)**

- Бензодиазепины блокируя специфические бензодиазепиновые рецепторы, существенно увеличивают проницаемость хлоридных каналов клеточной мембраны, усиливая тем самым активность ГАМК-ергических синапсов, **стимулируют выработку тормозного нейромедиатора и облегчают ГАМК-ергическую нейротрансмиссию.**
- Большое количество бензодиазепиновых рецепторов находится в спинном мозге, с чем связывают **миорелаксирующее** действие, в стволе и коре головного мозга - **противосудорожное** действие, мозжечке - **атаксиические** нарушения и лимбической системе **анксиолитический** эффект.
- Потенцируют действие тормозного медиатора мозжечка и спинного мозга - **глицина**, с чем связывают **миорелаксирующий** эффект этих препаратов

Клиническая классификация транквилизаторов

С седативным эффектом :

Короткого действия ($T_{1/2}$ 2-10 часов)

- Лоразепам (Лорафен)
- Оксазепам (Тазепам, Нозепам)
- Алпразолам (Ксанакс)

Длительного действия ($T_{1/2}$ 20-60 часов)

- Феназепам
- Диазепам (Седуксен, Сибазон, Реланиум)
- Нитразепам (Радедорм)

Со стимулирующим эффектом («дневные» транквилизаторы):

- Тофизопам (Грандаксин)
- Ладастен

С преобладанием противосудорожного действия:

- Клоназепам

Клинические эффекты транквилизаторов

Основные:

- **Анксиолитический**
- **Седативный**
- **Снотворный**
- **Миорелаксирующий**
- **Противосудорожный**
- **Вегетостабилизирующий**

Факультативные:

- **Антифобический**
- **Тимоаналептический**

Основное действие транквилизаторов **анксиолитическое** (*от лат. anxietas – тревога, lytikos – ослабляющий, т.е. противотревожное*) или транквилизирующее (успокаивающий) действие.

Показания к применению транквилизаторов

- Невротические расстройства
- Расстройство личности в период декомпенсации
- Абстинентный синдром и метаалкогольные психозы (на фоне дезинтоксикационной терапии)
- Расстройства сна (оксазепам, нитразепам)
- Судорожный синдром - прямое купирующее действие на параксизмальные состояния, в т.ч. эпилептический статус!
клоназепам – классический противосудорожный препарат.

Основная мишень транквилизаторов - тревожные синдромы непсихотического уровня, острые и хронические, в рамках пограничных состояний.

Клинические проявления патологической тревоги:

- эмоциональная напряженность,
- раздражительность,
- боязливость,
- немотивированный страх,
- ощущение угрозы,
- психомоторная ажитация,
- бессонница и соматовегетативная симптоматика

Встречаются при панических расстройствах, генерализованной тревоге, неврозе ожидания, ПТСР, ипохондрических и психосоматических состояниях.

Воздействие антидепрессантов и транквилизаторов на симптомы депрессии



Побочные эффекты транквилизаторов

- **Нарушение внимания, памяти, снижение скорости реакций, координации движений**
- **Сонливость для препаратов с седативным эффектом** (на следующий день после приема)
- **Мышечная слабость** – обратная сторона миорелаксирующего эффекта, ощущается, как слабость (в т.ч. в конечностях), разбитость, усталость, особенно неблагоприятна для пожилых больных (возможны падения), больных с миастениями, дыхательной недостаточностью
- **Формирование зависимости** – по рекомендации ВОЗ терапия транквилизаторами не должна превышать 2 недели!

Прекращение терапии (особенно длительно действующих транквилизаторов) следует проводить постепенно с целью предотвращения развития **синдрома “отмены”**, включающего в себя 3 группы расстройств:

- ***психические*** - раздражительность, внутренняя напряженность вплоть до ажитации, нарушения сна, депрессивно-дериализационные расстройства;
- ***сомато-неврологические*** - потеря аппетита, головные и мышечные боли, тошнота, тремор, судороги;
- ***расстройства восприятия*** - различные парестезии и гиперчувствительность практически всех анализаторов.

Бензодиазепиновые транквилизаторы не рекомендуется применять в период беременности и лактации, т.к. они свободно проникают через плацентарный барьер и могут угнетать дыхательную деятельность ребенка и нарушать правильное развитие плода ("бензодиазепиновые дети" - L. Laegreid и соавт., 1987).

Побочные эффекты бензодиазепинов, принимаемых беременными и кормящими женщинами:

- гипотермия,
- гипотония,
- угнетение дыхания у плода,
- физическая зависимость у новорожденных,
- синдром отмены у новорожденных

Передозировка бензодиазепинов

Смертельные исходы отмечались редко.

У больных, не страдающих тяжелыми соматическими расстройствами, появляется резкая **заторможенность**, вплоть до ступора, глубокий сон, который может продолжаться до двух суток.

В отдельных случаях наблюдаются **дизартрия**, **ригидность** или **клонические подергивания конечностей**.

В сравнении с другими психотропными средствами передозировка бензодиазепина (например, с суицидальной целью) значительно менее опасна для жизни.

Основные противопоказания к применению транквилизаторов

- Миастения
- Порфирия
- Декомпенсированная легочная недостаточность
- Повышенная чувствительность к бензодиазепинам
- Злоупотребление алкоголем и лекарственными препаратами

IV. НООТРОПЫ

Ноотропы

или стимуляторы нейрометаболизма – оказывают специфическое влияние на высшие интегративные функции мозга, стимулируют обучение и память, улучшают умственную деятельность (работоспособность) и повышают устойчивость мозга к повреждающим факторам, без характерных для психостимуляторов побочных эффектов.

Нет единого механизма действия.

Эффект обусловлен способностью активировать (без последующего истощения) нейрометаболические процессы, уменьшать последствия гипоксии мозга, и других экзогенных воздействий.

Требуют применения длительными курсами

Механизм действия ноотропов

- **Нейропротективное действие** - увеличение устойчивости к дефициту кислорода, увеличение усвоения глюкозы, синтеза АТФ, белка, РНК
- **Влияние на нейромедиаторы** – увеличение уровня ГАМК, ацетилхолина, дофамина, норадреналина, серотонина
- **Мембраностабилизирующее** - регуляция синтеза фосфолипидов и белков в нервных клетках, стабилизация и нормализация структуры клеточных мембран
- **Антиоксидантное** - ингибирование образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов клеточных мембран
- **Улучшение микроциркуляции**
- Механизм действия.
- Точный механизм терапевтического эффекта ноотропов до конца не известен. Предполагают, что действие ноотропных препаратов основывается на нескольких механизмах:
 - улучшение энергетического состояния нейронов (усиление синтеза АТФ, антигипоксический и антиоксидантный эффекты);
 - активация пластических процессов в ЦНС за счет усиления синтеза РНК и белков;
 - усиление процессов синаптической передачи в ЦНС;
 - улучшение утилизации глюкозы;
 - мембраностабилизирующее действие.

Клинические эффекты ноотропов

- **Ноотропное действие** (влияние на высшие корковые функции)
- **Мнемотропное действие** (влияние на память, обучаемость)
- **Повышение уровня бодрствования, ясности сознания**
- **Адаптогенное действие** (влияние на толерантность к различным экзогенным факторам, в том числе медикаментам, повышение общей устойчивости организма к действию экстремальных факторов)
- **Антиастеническое действие**
- **Психостимулирующее действие** (влияние на апатию, гипобулию, аспонтанность, бедность побуждений, психическую инертность, психомоторную заторможенность)
- **Антидепрессивное действие**
- **Седативное действие**

Показания к применению ноотропов

- **Психоорганический синдром (ПОС) и деменции различного генеза** (сосудистые, атрофические, травматические, постэнцефалитические, интоксикационные и пр.)
- **Астенические состояния**
- **Хронические интоксикации** (в т.ч. алкоголизм)
- **Неврологические заболевания** (заикания, гиперкинезы, ЭПС, мигрени, энурез)
- **Для улучшения умственной работоспособности** в периоды повышенных нагрузок
- **В детской практике** показаниями к назначению являются:
 - задержка психического и речевого развития,
 - олигофрении,
 - последствия перинатального поражения ЦНС,
 - детский церебральный паралич,
 - синдром дефицита внимания (СДВГ) у детей.

Общепринятой классификации ноотропов в настоящее время не существует, препараты делятся на:

1. Собственно ноотропные:

- с преобладающим когнитивным действием (истинные ноотропы) - пирацетам, анирацетам, оксирацетам, и др.);
- холинергические средства, влияющие на различные звенья холинергической нейротрансмиссии в мозге: синтез и высвобождение ацетилхолина (холина хлорид, фосфатидилсерин, ацетил-L-карнитин и др.),
- ингибирование ацетилхолинэстеразы (физостигмин, амиридин, галантамин и др.),
- связывание с холинорецепторами (оксотреморин, бетанехол);
- нейропептиды и их аналоги (АКТГ, вазопрессин, соматостатин и др.);
- вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот (мемантин, нооглютил и др.).

2. Ноотропоподобные средства комплексного типа действия (нейропротекторы):

- препараты, усиливающие мозговое кровообращение, микроциркуляцию и метаболизм (винпоцетин, винкамин, винконат, ницерголин, циннаризин, флунаризин, нимодипин),
- ксантиновые производные пентоксифиллина (карнитин, фосфатидилсерин, натрия оксидат),
- витамины и их производные (пиридоксин, пантотеновая кислота, фолиевая кислота, витамин E),
- промежуточные продукты метаболизма клетки (оротовая и янтарная кислоты),
- энергодающие субстраты (рибоксин, АТФ, РНК, глюкозо-1- и глюкозо-6-фосфат),
- комбинированные препараты (инстенон).

В нашей стране используется классификация ноотропов, предложенная Т.А. Ворониной:

1. Пирролидоновые ноотропные вещества (пирацетам, этирацетам, анирацетам, оксирацетам и др.).
2. Холинэргические вещества (холин, лецитин, такрин, амиридин и другие).
3. Нейропептиды, их аналоги и фрагменты (эбиратид, N-ацил-пролилдипептиды и др.).
4. Активаторы метаболизма мозга (L-карнитин, ацетил-L-карнитин и др.).
5. Церебральные вазодилататоры (винкамин и др.).
6. Антагонисты кальция (нимодипин и др.).
7. Антиоксиданты (мексидол, дибунол и др.).
8. Вещества, влияющие на системы возбуждающих и тормозных аминокислот (гаммалон, никотиноил-ГАМК, милацемид, нооглютил и др.)

Классификация ноотропов

1. Производные и аналоги ГАМК:

- **Пирацетам** (ноотропил) – первый ноотроп, наиболее доказанная эффективность!
- **Аминалон** (собственно ГАМК),
- **Фенибут** (обладает мягким транквилизирующим действием),
- **Пантогам**.
- **Глицин** (аминокислота, с нейромедиаторной активностью)
- **Церебролизин** (комплекс низкомолекулярных нейропептидов, только для в/м и в/в применения)
- **Пиритинол** (Энцефабол, имеет антидепрессивные свойства)
- **Семакс** (синтетический аналог фрагмента АКТГ)

2. Препараты растения Гинго-Билоба

3. Прочие

V. НОРМОТИМИКИ

Нормотимики

- **Основное свойство** - способность стабилизировать настроение при **аффективных расстройствах** обоих полюсов (т.е. **антиманиакальное** и **антидепрессивное** действие)
- **противорецидивное действие** в отношении аффективных фаз
- препятствуют развитию «быстрых циклов» и других неблагоприятных вариантов течения
- **снижают интенсивность патологического влечения к ПАВ**

Нормотимики

Антиконвульсанты

- Карбамазепин (Финлепсин, Тегретол)
- Соли вальпроевой кислоты (Депакин)

Минеральные соли

- Препараты лития (карбонат Li, Микалит)
– в настоящее время редко в связи с большим количеством эффектов, необходимостью постоянного контроля уровня в крови.

VI. ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

улучшая медиаторную передачу в синапсах:

- Стимулируют деятельность ЦНС
- Снимают сонливость
- Усиливают умственную и физическую работоспособность (*на короткое время*)
- Улучшают способность концентрации внимания
- Улучшают запоминание
- Облегчают мышление и речь
- Повышают активность, бодрость
- Снижают потребность в пище
- Снижают потребность во сне

Побочные эффекты психостимуляторов

Психостимуляторы могут привести к:

- Усилению тревоги, страха
- Нарушению сна
- К зависимости

При передозировке к развитию:

- интоксикационного делирия, мании, депрессии, гиперкинезов

Психостимуляторы

- КОФЕИН
- СИДНОКАРБ
- СИДНОФЕН
- ФЕНАМИН

Другие методы биологической терапии

Пирогенная терапия - маляриотерапия (1918г) для лечения прогрессивного паралича (форма сифилиса мозга), сульфазинотерапия (в/м 1% взвесь серы в оливковом масле) для лечения шизофрении. В настоящее время не используется.

«Шоковые» методы

- Инсулинокоматозная терапия (1935 год)
- Электросудорожная терапия (1938 год)
- Атропинокоматозная терапия (1950 год) – не используется

Нейрохирургическое лечение психических расстройств

Другие общебиологические методы

- Воздействие на циркадные ритмы (терапия сном, электросон, депривация сна)
- Дието-разгрузочная терапия
- Фототерапия – лечение ярким светом (при сезонных депрессиях)
- Эфферентные методы (гемосорбция, плазмаферез)
- Облучение крови больных УФ или лазером

«Шоковые» методы

Электро-судорожная терапия (ЭСТ) – на фоне введения миорелаксантов и внутривенной анестезии (без судорожных сокращений мышц) имеет хороший терапевтический эффект, безопасна и безболезненна. Широко применяется за рубежом, в РФ - редко (из-за отсутствия в психиатрических больницах необходимого оборудования).

Показания: резистентная депрессия, шизофрения с бредовой и кататонической симптоматикой.

Инсулинокоматозная терапия – введение увеличивающихся доз инсулина до развития гипогликемических ком, которые купируются через 10-20 мин. (курс 8-20 процедур).

В настоящее время используется редко, безопасность и эффективность подвергается сомнению.

Показания: терапевтически резистентная шизофрения.

Нейрохирургические методы лечения психических расстройств

Избирательное хирургическое удаление или разрушение элементов проводящих нервных путей в целях воздействия на психику больного (ВОЗ, 1976)

Лоботомия (Эгаш Мониш, 1936 год, Нобелевская премия 1949) – разрушение белых волокон соединяющих лобные доли с другими отделами мозга (префронтальные зоны интегрируют деятельность мозга), в результате – отсутствие эмоций, «лобный синдром» с аспонтанностью, очаги эпилептической активности на месте рубцовой ткани (как осложнение). Показания: резистентные депрессии, тревожные расстройства, агрессивное поведение у больных шизофренией. Расцвет в 50-70гг., в мире прооперировано 100 тыс. больных. В СССР запрещена с 1950г.

Стереотаксические операции на Г.М. – позволяют воздействовать точно на патологический очаг (при опухолях мозга, эпилепсии), на строго определенные зоны лимбической системы при резистентных депрессиях, обсессивно-компульсивных расстройствах, наркозависимостях. Используются редко, эффективность подвергается сомнению, часто осложнения и рецидивы болезни.