



Психотропные средства

Лекция №3.
Тыхеева Н.А.

Психотропные средства -

- лекарственные средства, избирательно влияющие на сложные психические функции человека, такие как эмоции, мышление, память, мотивацию, поведение и психомоторную активность.

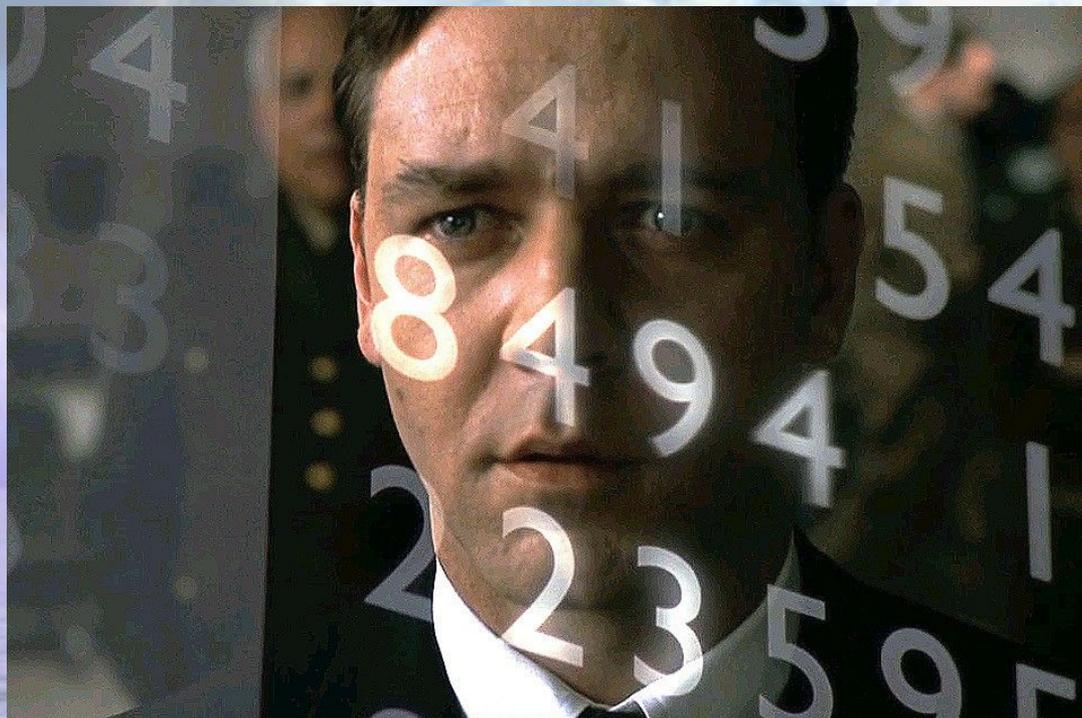
Препараты этой группы нашли применение для лечения:

- психозов,
- депрессии,
- невротических состояний,
- психического недоразвития,
- у психически здоровых людей для уменьшения тревоги, эмоционального напряжения и утомления.

Классификация психотропных средств:

- Классификация А.В. Снежевского (1961) и аналогичная ей официальная классификация США, согласно которым психотропные средства делятся на 3 группы в зависимости от преобладания тормозного или возбуждающего эффекта:
- **Психодепрессивные средства** (по классификации Снежевского психолептики) — средства, которые снижают болезненно повышенные или нормальные психические процессы:
 - нейролептики или антипсихотики (старое название большие транквилизаторы);
 - анксиолитики или транквилизаторы (старое название малые транквилизаторы);
- **Стимуляторы** — средства, которые повышают до нормального уровня болезненно пониженные психические процессы:
 - психостимуляторы;
 - антидепрессанты;
- **Психотомиметики** (по классификации Снежевского психодизлептики-галлюциногены) — средства, которые болезненно усиливают психические процессы.

Антипсихотики (нейролептики)



По данным ВОЗ:

- невроз и психопатия встречаются у 5 — 15 % населения,
- депрессия — у 5 %,
- шизофрения — у 0,5 %,
- алкоголизм — у 3 — 5 %.
- Психотропные средства принимает 30 % взрослого населения развитых стран.

История лечения психозов:

- Гидротерапия;
- Электрошок;
- Прививки малярии;
- Лоботомия;
- Световые ванны;
- Пересадка желез животных;
- Аутоликворная терапия и т.д.



Шизофрения -

(от др.-греч. σχίζω «расщеплять», «раскалывать» + φρήν — «ум, мышление, мысль») — эндогенное полиморфное психическое расстройство или группа психических расстройств, связанное с распадом процессов мышления и эмоциональных реакций.

Шизофрения - это очень удобно!
Всегда есть с кем поговорить!



Симптоматика:

- **Позитивные симптомы:**

- галлюцинации,
- бред,
- расстройства мышления,
- а также двигательные нарушения.

- **Когнитивные симптомы**

- проблемы с концентрацией и вниманием, определенными типами памяти и управляющими функциями, ответственными за наше умение планировать и организовывать.

- **Негативные симптомы:**

- утрата или снижение способности планировать, изъясняться, выразить эмоции или получать удовольствие от повседневной жизни

□ Шизофренический аутизм

Дофаминовая теория психозов

шведский ученый Арвид Карлсон в 2000 г.

- В дофаминергических синапсах **увеличивается выброс дофамина** пресинаптическими окончаниями, снижаются его нейрональный захват и окисление в норадреналин (уменьшается активность дофамин- β -гидроксилазы).
 - Гиперфункция дофаминергических синапсов хвостатого ядра нарушает **селекцию важной информации**, направляемой в кору и устранению помехообразной.
- Происходит затопление сознания второстепенной информацией с расстройством адекватного реагирования, внимания и восприятия.
- \uparrow DA в вентральных ядрах хвостатого ядра приводит к двигательным автоматизмам.
 - Повышенная возбудимость дофаминергических синапсов лимбической системы проявляется неадекватным реагированием.

Дофаминовые структуры головного мозга

а) Нигростриарная система

— аксоны нейронов черной субстанции среднего мозга, образующие синапсы в полосатом теле; содержит 80% дофамина.

- Функция - регулирует поступление информации в кору больших полушарий и моторику
□ произвольные движения

б) Мезолимбическая система — путь от среднего мозга к лимбической системе.

- Функция - регулирует эмоционально-мотивационное реагирование
□ эмоциональная реакция

Дофаминовые структуры головного мозга

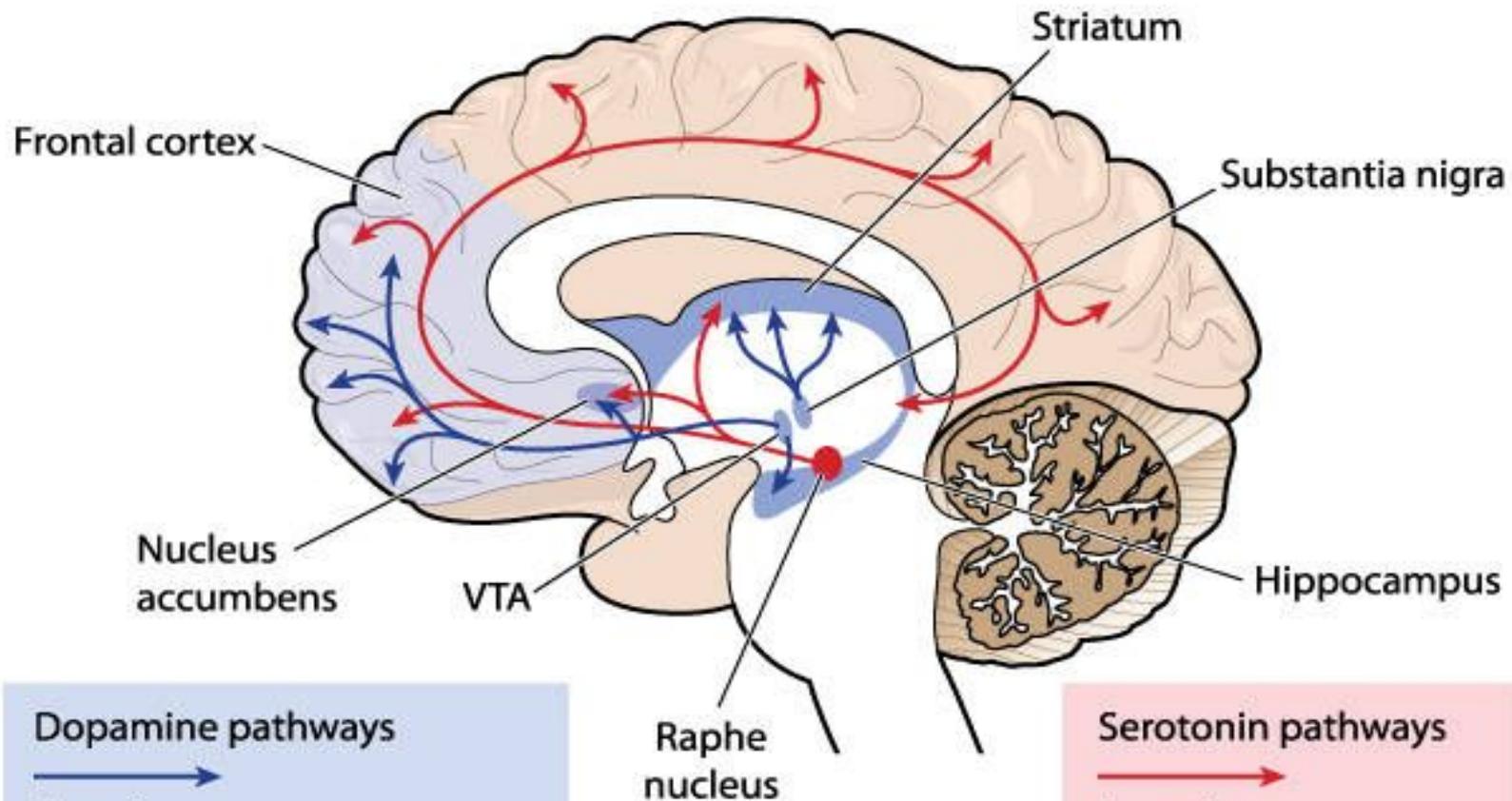
в) Мезокортикальная система — проекция от среднего мозга к коре лобной доли.

- **Функция** - участвует в формировании адекватного поведения, индивидуальных поведенческих программ и плана действий.

г) Туберо-инфундибулярная система — проекция от гипоталамуса к гипофизу.

- **Функция** - контролирует секрецию пролактина и гормона роста.

Дофаминовые и серотониновые пути



Dopamine pathways



Functions

- Reward (motivation)
- Pleasure, euphoria
- Motor function (fine tuning)
- Compulsion
- Perseveration

Serotonin pathways



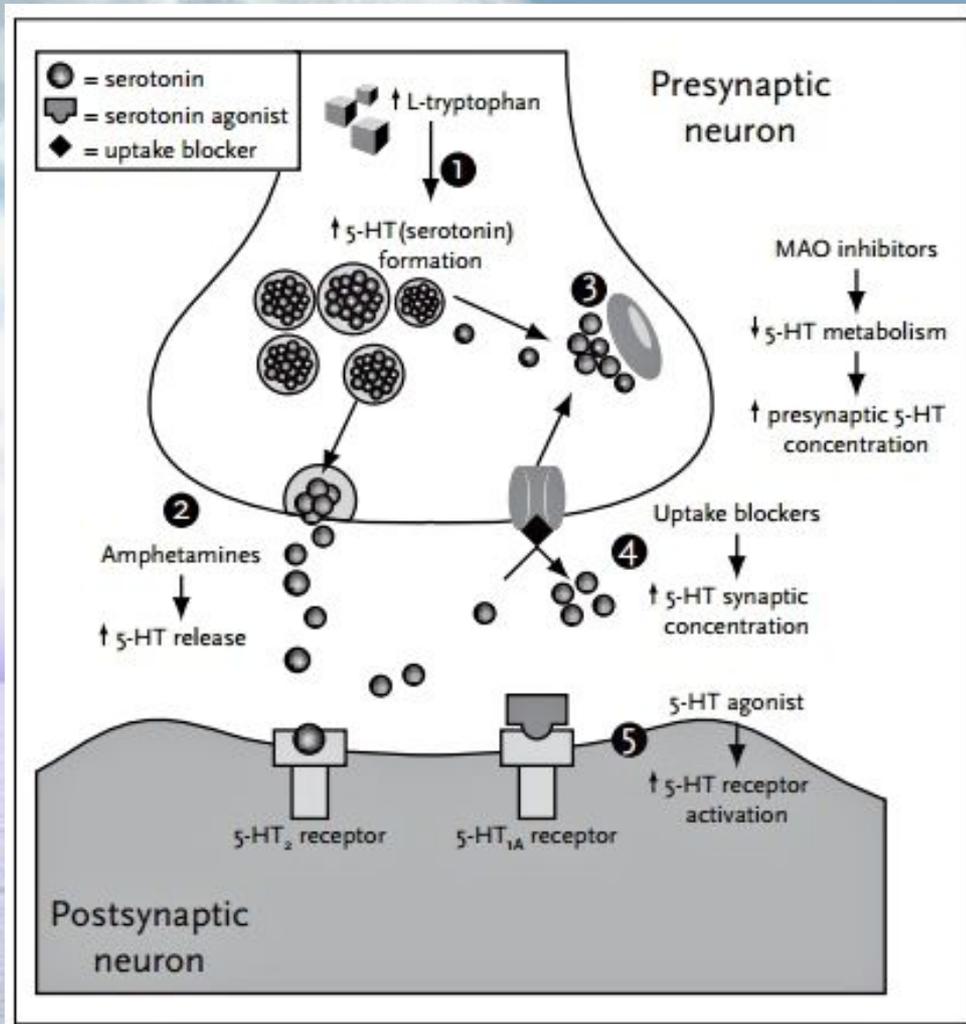
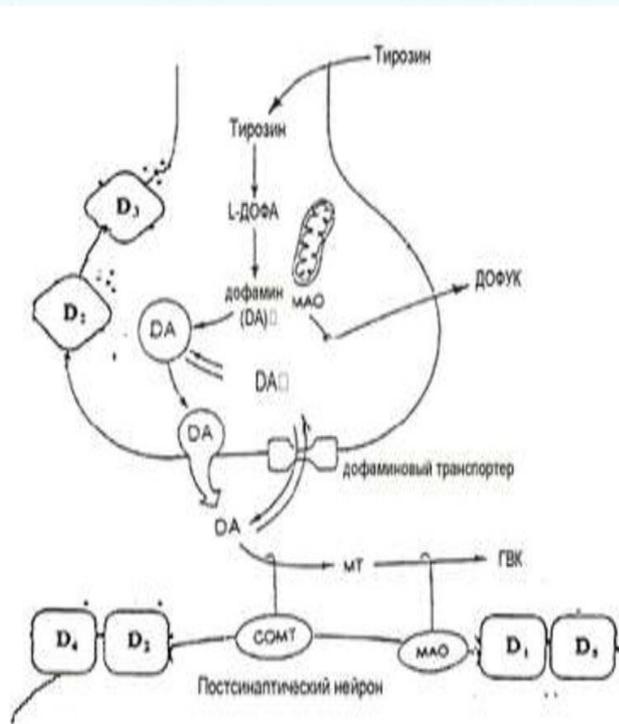
Functions

- Mood
- Memory processing
- Sleep
- Cognition

Точки приложения антипсихотиков

- Серотонинэргический синапс

Дофаминовый синапс



Классификация антипсихотиков (нейролептиков)

«Типичные» нейролептики:

Производные фенотиазина:

Аминазин (алифатические)

Тиоридазин (пиперидиновые)

Трифтазин

Флуфеназин (пиперазиновые)

Производные бутирофенона:

Галоперидол

Дроперидол

Производные тioxантена:

Хлорпротиксен

«Атипичные» нейролептики:

Производные замещенных бензамидов:

Сульпирид

тиапирид

Производные дибензодиазеп ина:

Клозапин

Оланзапин

Механизм действия

- **Типичные:**

- блокируют D2-рецепторы дофамина на постсинаптической и пресинаптической мембране.

Некоторые препараты являются:

- Блокаторами α -адренорецепторы,
- антагонистами M-холинорецепторов,
- Антагонистами H1-рецепторов гистамина

- **Атипичные:**

- блокируют D4-рецепторы дофамина;
- блок рецепторов серотонина 5-HT_{2a1};
- блок рецепторов серотонина 5-HT_{2c};
- Агонисты/антагонисты D2-рецепторы дофамина

Типичные антипсихотики. Эффекты:

1. Блок D2-R в мезолимбической и мезокортикальной системе) □ антипсихотический эффект (устранение бреда и галлюцинаций), + Развитие эмоциональной тупости

2. Блок D2-R в гипоталамусе □ Угнетение центра терморегуляции (гипотермия) □ увеличение секреции пролактина

3. Блок D2-R в экстрапирамидной системе □ паркинсонизм

4. Блок D2-R в пусковой зоне рвотного центра □ противорвотный эффект

Атипичные антипсихотики. Эффекты:

1. Блок D4-R

□ Антипсихотический эффект;

2. Парциальный агонизм D2-R

□ Нет паркинсонизма

- блок рецепторов серотонина 5-HT_{2a1};

- блок рецепторов серотонина 5-HT_{2c};

□ Устранение негативной симптоматики шизофрении.

Дополнительные эффекты нейролептиков:

- блок H₁-R
гистамина:

Седация;

Увеличение
аппетита □

Увеличение
массы тела

- Блок α-
адрено-R

:

Снижение
артериальн
ого
давления,
(аминазин
- миоз)

- Блок M-
холино-R:

**Атропиноподно
е действие:**

расширение зрачков,
угнетение аккомодации,
тахикардии, сухости во
рту, снижение секреции
желудочного сока,
расслабление гладкой
мускулатуры кишечника
и мочевого пузыря.

Сравнение действия нейролептиков

Препарат	Блокирует рецепторы	Антипсихотическое действие	Психоседативное действие	Экстрапирамидные расстройства
Аминазин	D2, D3, αAP, 5-HT2A, MXP, H1	++	++++	++
Тиоридазин	D2, D3, αAP, 5-HT2A, MXP, H1	+	+++	+
Хлорпротиксен	D1, D2, αAP, 5-HT2A, MXP	++	+++	+
Трифтазин	D2, αAP, 5-HT2A	+++	++	+++
Дроперидол	D2, αAP, 5-HT2A	++	++++	+
Галоперидол	D2, D3, 5-HT2A	+++	++	+++
Сульпирид	D2, D3	++	-	+
Клозапин	D4, αAP, H1, 5-HT2A, 5-HT2C, MXP	+++	++++	-
Оланзапин	D4, αAP, H1, 5-HT2A, MXP	+++	+	-

Применение:

1. Шизофрения;
2. Депрессия;
3. Маниакальная фаза биполярного аффективного расстройства;
4. Нейролептоанальгезия (фентанил + дроперидол);
5. Аутизм;
6. Тревожное расстройство;
7. Неукротимая рвота.

Побочные эффекты, связанные с блокадой дофаминовых рецепторов:

1. Лекарственный паркинсонизм;
2. Острая дистония- непроизвольные сокращения мышц;
3. Гиперпролактинемия;
4. Дискинезии;
5. Акатизия (двигательное беспокойство).
6. Злокачественный нейролептический синдром (ригидность, гипотермия, тревожность, скудность сознания и т.д.)

Побочные эффекты, связанные с блокадой гистаминовых, адрено и холинорецепторов:

1. Гис-R: седация, увеличение массы тела;
2. α -AR: ортостатическая гипотензия
3. M-XR: атропиноподобные эффекты.

Изменение секреции гормонов

Антагонисты D2-рецепторов повышают секрецию пролактина.

Это создает опасность возникновения гинекомастии, галактореи, рака молочных желез, импотенции, бесплодия.

После прекращения нейролептической терапии выделение пролактина возвращается к норме.

Нейролептики снижают секрецию гормона роста, гонадотропных гормонов гипофиза, эстрогенов и прогестерона.

Аминазин подавляет выделение кортикотропин-рилизинг-гормона при стрессе,

инсулина у больных сахарным диабетом, в большой дозе стимулирует секрецию вазопрессина

(антидиуретический гормон).

Метаболические эффекты:

1. Гиперлипидемия (увеличение синтеза ХС, ЖК, ТАГ, угнетение бета-окисления);
2. Гипергликемия (активация гликолиза)

Другие эффекты антипсихотиков:

- лейкопения до агранулоцитоза,
- анемия,
- тромбоцитопения,
- фотосенсибилизация,
- аллергические реакции.

Аминазин вызывает помутнение роговицы и хрусталика, холестатическую желтуху, оказывает сильное местнораздражающее действие.

Анксиолитики (транквилизаторы)



Анксиолитики (транквилизаторы)

- противотревожные препараты (от латинского *anxius* - «тревожный» и греческого *lysis* - «растворение»).
- Раньше чаще использовался термин «малые транквилизаторы» (от латинского *tranquillium* - «спокойствие»), Существуют и другие, менее распространённые названия - атарактики (от греческого *ataraxia* - «невозмутимость»), психоседативные, антиневротические средства.

- К **анксиолитикам** или **транквилизаторам** относятся лекарственные средства, способные уменьшать выраженность тревоги, страха и эмоциональной напряжённости.

Причём анксиолитики способны снимать состояние психического напряжения и/или страха как у здоровых людей, так и у больных при широком круге невротических и невротоподобных расстройств.

По химическому строению анксиолитики разделяют на:

1. производные бензодиазепина

- диазепам, клоназепам, лоразепам, медазепам, нитразепам, оксазепам, феназепам, флунитразепам, хлордиазепоксид и многие другие;

2. производные пропандиола - мепробамат;

3. производные дифенилметана - амизил;

4. производные триметоксибензойной кислоты - триоксазин ;

5. производные азаспиродекандиона - буспирон;

6. производные 2-меркаптобензимидазола - афобазол;

7. производные различной химической структуры - гидроксизин, мексидол, окселидин и другие.

По механизму действия анксиолитиков выделяют 7 основных групп:

1. **прямые агонисты ГАМК-А-бензодиазепинового комплекса** (большинство бензодиазепинов);
2. **частичные агонисты бензодиазепинового рецептора (БДР)**, (имидазопиридины, имидазобензодиазепины);
3. **эндогенные регуляторы (модуляторы) ГАМК-А-бензодиазепинового рецепторного комплекса** (фрагменты эндодиазепинов - ингибитора связывания диазепам, производные β -карболина, никотинамид и его аналоги);
4. **агонисты ГАМК-В-рецепторного комплекса** (фенибут, ГАМК);
5. **мембранные модуляторы ГАМК-А-бензодиазепинового рецепторного комплекса** (афобазол, тофизопам);
6. **глутаматергические анксиолитики** (кетамин, ифенпродил);
7. **агонисты и частичные агонисты серотониновых**
 - 5HT-1A-рецепторов (буспирон),
 - антагонисты 5HT-1C-, 5HT-1D-рецепторов, 5HT-2A-, 5HT-2B-, 5HT-2C-рецепторов (ритансерин, алтансерин),
 - 5HT-3A-рецепторов (закоприд, ондансетрон).

Классификация транквилизаторов

1. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

1.1 Длительного действия (время полувыведения 24 - 48 часов)

Феназепам

Диазепам

Хлордиазепоксид

1.2 Средней продолжительности действия (время полувыведения 6 - 24 часа)

Нозепам

Лоразепам

Алпрозолам

1.3 Короткого действия (время полувыведения менее 6 часов)

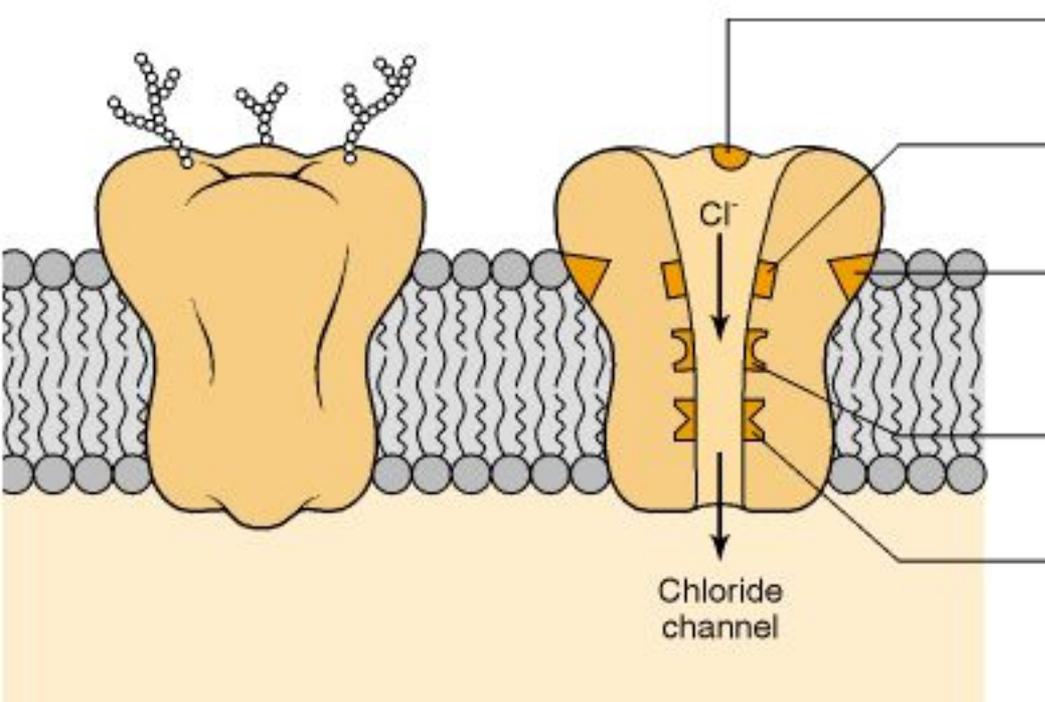
Мидазолам

2. Агонисты серотониновых рецепторов

Буспирон

3. Центральные холиноблокаторы

Амизил



GABA сайт: агонисты, антагонисты

Барбитуровый сайт: угнетающие и возбуждающие психику средства (этанол?)

Бензодиазепиновый сайт: агонисты, антагонисты, обратные агонисты

Стероидный сайт: анестезирующие и возбуждающие средства

Пикротоксиновый сайт: проконвульсанты, угнетающие психику средства

Транквилизаторы являются агонистами бензодиазепиновых рецепторов, ассоциированных как аллостерические центры с ионотропными ГАМК-рецепторами типа А в коре больших полушарий, гиппокампе, амигдале, полосатом теле, таламусе, гипоталамусе, ретикулярной формации, мозжечке, спинном мозге.

Гликопротеиновый мультирецепторный комплекс ГАМК_A представляет собой пентамер из 14 субъединиц, относящихся к четырем семействам (6-а, 3-β, 3-γ, 2-δ).

При действии ГАМК на α- и β-субъединицы рецептора возрастает частота открытий хлорных каналов в мембране нейронов. Повышенный вход ионов хлора вызывает гиперполяризацию мембраны, что уменьшает освобождение возбуждающих нейромедиаторов.

Участок связывания бензодиазепиновых лигандов локализован на N-концевом внеклеточном домене α1-субъединицы, сигнал на активный центр ГАМК_A-рецептора передается при участии γ2-субъединицы.

Бензодиазепиновые рецепторы, выполняя функцию модуляторов, усиливают кооперацию ГАМК с ГАМК_A-рецепторами. Противотревожное действие транквилизаторов обусловлено влиянием на бензодиазепиновые рецепторы префронтальной коры, лимбической системы и гипоталамуса. Препараты препятствуют формированию доминантного очага отрицательных эмоций, уменьшают их вегетативное и эндокринное сопровождение, создают охранительное торможение коры.

По спектру психотропной активности принято выделять 6 основных эффектов анксиолитиков:

1. **анксиолитический** (успокаивающий, снимающий тревогу, страх, эмоциональную напряжённость);
2. **седативный** (вызывающий психомоторную заторможенность, дневную сонливость, снижение концентрации внимания, уменьшение быстроты реакции, потенцирование действия алкоголя и других депримирующих ЦНС средств);
3. **миорелаксирующий** (в клинических условиях часто проявляется в виде ощущений слабости, вялости, усталости);

4. противосудорожный (подавляющий пароксизмальные, эпилептические проявления);

5. снотворный или гипнотический (вызывающий сон, в зависимости от применяемой дозы свойственен всем бензодиазепинам, но особенно препаратам с коротким периодом полувыведения);

6. вегето- и соматостабилизирующий (регулирующий деятельность вегетативной нервной системы и связанных с ней соматических проявлений, обнаруживается при купировании нейровегетативных проявлений тревоги и диэнцефальных кризов).

Дополнительные эффекты:

- психостимулирующий (медазепам, оксазепам, тофизолам и другие так называемые дневные анксиолитики);
- тимоаналептический (алпразолам);
- антифобический (алпразолам, клоназепам и др.), позволяющий положительно влиять на панические расстройства, фобии и состояния навязчивости.

Анксиолитическое действие бензодиазепинов

1. Способствуют сбалансированию механизмов нарушенной психической адаптации.

2. Уменьшают:

волнение,

беспокойство,

аффективную насыщенность переживаний

3. Устраняют:

страх,

тревогу,

агрессию.

4. Повышают устойчивость к стрессу.

5. Улучшают адаптацию при конфликтной и экстремальной ситуациях.

Придают больным неврозом выдержку и самообладание, упорядочивают поведение.

6. Не обладая антипсихотическими свойствами, подавляют психопродуктивную симптоматику невротических состояний:

- **обсессию** (лат. *obsessio* — блокада, осада) — произвольное, непреодолимое возникновение чуждых личности больного, обычно неприятных мыслей, представлений, воспоминаний, сомнений, страхов, влечений, действий при сохраненном критическом отношении к ним;
- **фобию** (греч. *phobos* — страх, боязнь) — навязчивую, непреодолимую боязнь некоторых предметов, движений, действий, поступков, ситуаций;
- **ипохондрию** (*hypochondria*, греч. *hypochondrion* — подреберье;) — болезненную мнительность с навязчивой идеей болезни и неприятными ощущениями в различных областях тела, тревожные опасения по поводу состояния своего здоровья с обостренным самонаблюдением.

Показания к назначению и побочные эффекты транквилизаторов

Показания:

- 1) Нарушенное засыпание (особенно в связи с высоким психо-эмоциональным напряжением).
- 2) Анксиолитическое (противотревожное) действие
- 3) Неврозы, связанные с тревожными расстройствами поведения
- 4) Противосудорожное действие.

Нежелательные побочные эффекты:

- 1) феномен "отдачи" (чтобы его избежать нужно постепенно снижать их дозу).
- 2) формирование лекарственной зависимости
- 3) мышечная слабость (эффект центральной релаксации - на уровне спинного мозга)
- 4) ухудшение когнитивно-мнестических функций (особенно страдают память и внимание)

Противопоказания:

- 1) беременность
- 2) лактация
- 3) противопоказания в связи с особенностями профессиональной деятельности