

ПСИХОЛЕПТИКИ


Нейролептики, транквилизаторы,
седативные, средства для лечения маний

составитель:

Д.М.Н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016



**Душа должна болеть
- это её здоровое состояние**

Кащеев Евгений

Классификация АТХ

РАЗРЯД 1 - Лекарственные средства, действующие преимущественно на ЦНС

Ø КЛАСС (Раздел IV)

Ø 1. Антипсихотические средства (нейролептики) .

1.1. Фенотиазины и другие трициклические производные:

1.1.1. Алифатические (промазин, хлорпромазин);

1.1.2. Пиперидиновые (перициазин, пипотиазин, тиоридазин);

1.1.3. Пиперазиновые (перфеназин, трифлуоперазин, флуфеназин).

1.2. Тиоксантены (зуклопентиксол, флупентиксол, хлорпротиксен).

1.3. Бутирофеноны (галоперидол, дроперидол).

1.4. Замещенные бензамиды (сульпирид, метоклопрамид, сультоприд, тиаприд).

1.5. Производные дибензодиазепина (клозапин, оланзапин, кветиапин).

1.6. Производные имидазолидинона (рисперидон).

1.7. Производные индола (дикарбин).

Классификация АТХ

Ø 2. Анксиолитики (транквилизаторы) и снотворные средства.

Ø 3. Нормотимические средства (тимоизолептики).

Ø 4. Антидепрессанты:

- Трициклические антидепрессанты (ТЦА) и др. гетероциклические препараты;

- Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО);

- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Ø 5. Психостимуляторы (церебростимуляторы, психотоники).

Ø 6. Нейрометаболические стимуляторы (ноотропы, церебропротекторы).

По влиянию на ЦНС психотропные средства бывают:

- Ø Психолептики - ЛС, угнетающие ЦНС.
- Ø Психонормотимические средства – ЛС, стабилизирующие ЦНС.
- Ø Психоаналептики - ЛС, стимулирующие ЦНС.
- Ø Психодизлептики (галлюциногены).

По влиянию на ЦНС психотропные средства бывают:

1. Психолептические ЛС – ЛС, оказывающие успокаивающее, затормаживающее, депримирующее действие:

- Ø Антипсихотики (нейролептики, большие транквилизаторы), редуцирующие психотическую симптоматику и психомоторное возбуждение
- Ø Анксиолитики (транквилизаторы) и снотворные ЛС - оказывающие успокаивающее, противотревожное и антифобическое действие как при невротических состояниях, так и у здоровых лиц.

2. Нормотимические средства (нормотимики, тимоизолептики, стабилизаторы настроения) – ЛС, вызывающие антиманиакальный эффект.

- Ø Способны (при длительном применении) предотвращать развитие очередного обострения при аффективном и шизоаффективном психозах.

По влиянию на ЦНС психотропные средства бывают:

3. Психоаналептические ЛС – ЛС с возбуждающими, стимулирующими, активирующими, психоэнергизирующими свойствами:

- Ø Антидепрессанты (тимоаналептики, тимолептики) – ЛС нормализующие патологически сниженное настроение, и
- Ø Психостимуляторы (психотоники) - ЛС, вызывающие психомоторную активацию как у больных, так и у здоровых лиц.
- Ø Адаптогены – общетонизирующие ЛС
- Ø Нейрометаболические стимуляторы (ноотропы, церебро-протекторы, адаптогены, ЛС, обладающие цереброваскулярными свойствами) – ЛС, активизирующие метаболизм и энергетические процессы в клетках головного мозга.

По влиянию на ЦНС психотропные средства бывают:

4. «Переходные ЛС» - ЛС, обладающие одновременно отчетливыми свойствами разных групп:

- Ø Тимонейролептики (сульпирид).
- Ø Тимотранквилизаторы (алпразолам).

**По влиянию на ЦНС психотропные средства
бывают:**

**5. Психотоксические вещества
(Мескалин, псилоцибин, ЛСД).**

**ØНарушают психические функции, не
имеют применения в медицине.
Имеют высокий наркогенный
потенциал «наркотики»**

По влиянию на ЦНС психотропные средства бывают:

В психофармакологии:

- Ø Один препарат может быть эффективным при разнообразных психических состояниях (карбамазепин - эффективен не только как противосудорожное средство, но и при маниях, депрессиях, агрессивном поведении, болевых синдромах и др.)
- Ø Различные классы психотропных ЛС могут применяться при одном и том же психопатологическом феномене (некоторые антидепрессанты эффективны не только при депрессиях, но и при тревожных расстройствах).

Значение основных нейромедиаторов

Нейромедиатор	Роль и функции
<i>НА – норадреналин</i>	Внимание, обучение, сон, память, настройка на опасность
<i>5-НТ – серотонин</i>	Сон-бодрствование, псих.функции, настроение, аппетит, боль, секс, терморегуляция, агрессия, мотивации, регенерация мозга, активация скелетной мускулатуры
<i>ДА – дофамин</i>	Двигательная активность, поведение, продукция ряда гипофизарных гормонов, центр рвоты
<i>Ацетилхолин</i>	Возбуждение, контроль псих. и моторных функций, обучение, регуляция пробуждения
<i>ГАМК</i>	Тормозной нейромедиатор, как для периферической, так и центральной нервной системы, и регулятор возбуждения
<i>Гистамин</i>	Контроль просыпания, питуитринная гормональная секреция
<i>Глутаминовая кислота</i>	Возбуждающий нейромедиатор

Деление групп психотропных средств по доминирующему нейромедиатору

<i>Доминирующий медиатор</i>	<i>Группы психотропных средств</i>
Дофамин	Нейролептики, противопаркинсонические препараты, психостимуляторы
Серотонин	Антидепрессанты
Норадреналин	Антидепрессанты, психостимуляторы
ГАМК	Анксиолитики, гипнотики
Ацетилхолин	Препараты для лечения болезни Альцгеймера

НЕЙРОЛЕПТИКИ (АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА)

Ø НЕЙРОЛЕПТИКИ (греч. neuron - нерв, leptos - нежный, тонкий).

Ø НЕЙРОЛЕПТИКИ - фармакологические средства, используемые для купирования симптоматики психозов (бред, галлюцинации, ажитированное состояние).

НЕЙРОЛЕПТИКИ

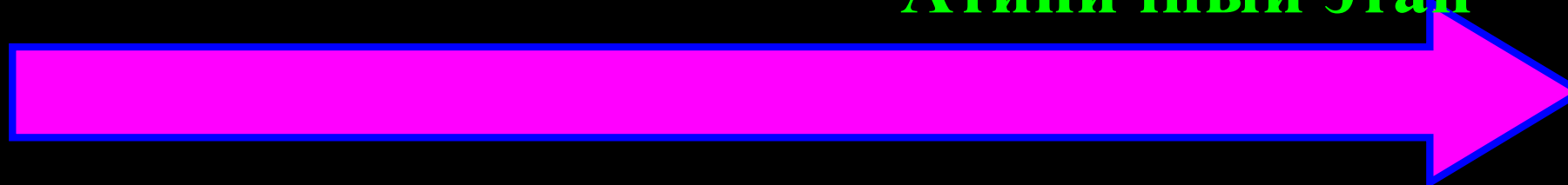
- ❌ Психоз - состояние, характеризующееся извращением реальности (то есть бредом, галлюцинациями, агрессивностью, враждебностью, аффективными расстройствами). В целом это укладывается в понятие продуктивной симптоматики.
- ❌ Психозы могут быть **ОРГАНИЧЕСКИЕ** или **ЭНДОГЕННЫЕ** (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз) и **РЕАКТИВНЫЕ**, то есть являющиеся не самостоятельными заболеваниями, а состоянием, возникшим в ответ на потрясение.
- ❌ В основе психозов большое значение имеет резкое повышение симпатического тонуса в ЦНС, то есть избыток катехоламинов (норадреналина или дофамина).



Донейролептический этап

Типичный этап

Атипичный этап

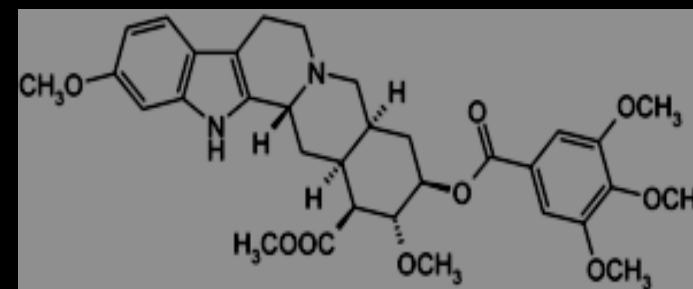


Донейролептический этап

- Ø 16 век - Клетки для душевнобольных
- Ø 18 век – «Обливание холодной водой» по Горну
- Ø Препараты Красавки, Белены
- Ø Наркотический сон: опиаты, бромиды
- Ø 1891-1908 Первая психирургическая операция
- Ø Терапия солями лития
- Ø 1930 - Инсулинокоматозная терапия, электросудорожная терапия

Типичный этап

- Ø Резерпин (Reserpinum).
3,4,5-Триметоксибензоат
метилрезерпата.
- Ø Резерпин оказывает
седативное и
гипотензивное действие.
- Ø Является алкалоидом,
содержащимся в
растениях раувольфии.
- Ø Экстракты из корней и
листьев растения издавна
применяют в индийской
народной медицине.



Типичный этап

- Ø **Хлорпромазин (аминазин)** явился первым препаратом группы фенотиазина, синтезирован в 1950 году химиком Шарпантье.
- Ø В 1952 году был внедрен в клиническую практику (Delay и Deniker), что положило начало современной психофармакологии.
- Ø Фенотиазины имеют трехкольцевую структуру, в которой 2 бензольных кольца соединены атомами серы и азота.

Типичный этап

- Ø В нашей стране хлорпромазин был синтезирован в 1955 г. и получил название **аминазин**.
- Ø В 1959 г. появился мощный антипсихотический нейролептик **галоперидол**;
- Ø В 1966г. – нейролептик – **сульпирид**;
- Ø В 1968 г. – атипичный нейролептик **клозапин**.

Недостатки традиционной терапии

- Ø Психомоторная заторможенность.
- Ø Нейтральность эмоциональных реакций.
- Ø Амимия.
- Ø Развитие нейролептических депрессий.
- Ø Сосудистые нарушения.
- Ø Нейроэндокринные побочные эффекты 20 - 40 %.
- Ø Низкий уровень социально-трудовой адаптации.

Атипичный этап

- Ø1968 – клозапин (лепонекс)
- Ø1988 – рисперидон (рисполепт).
- Ø1996 – оланзапин (зипрекса).
- Ø1997 – кветиапин (сероквель).
- Ø2000 – амисульприд (солиан).
- Ø2001 – сертиндол (сердолект).
- Ø2002 – зипразидон (зелдокс).

Химическая классификация нейролептиков

Типичные нейролептики

- Ø Фенотиазины и другие трициклические производные:
 - Ø Алифатические (алимемазин, промазин, хлорпромазин)
 - Ø Пиперидиновые (перициазин, пипотиазин, тиоридазин)
 - Ø Пиперазиновые (перфеназин, прохлорперазин, тиопроперазин, трифлуоперазин, флуфеназин)
- Ø Тиоксантены (хлорпротиксен, зуклопентиксол, флупентиксол)
- Ø Бутирофеноны (бенперидол, галоперидол, дроперидол)
- Ø Производные индола (дикарбин)

Атипичные нейролептики:

- Ø Замещенные бензамиды (амисульпирид, сульпирид, сультоприд, тиаприд)
- Ø Производные дибензодиазепина (кветиапин, клозапин, оланзапин)
- Ø Производные бензизоксазола (рисперидон)
- Ø Производные бензизотиазолилпиперазина (зипразидон)
- Ø Прочие - производные раувольфии

ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ:

ПСИХОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ.

Ø Психотропное действие нейролептиков определяется соотношением 2-х эффектов:

- нейролептического эффекта;
- антипсихотического эффекта.

ПСИХОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ.

Нейролептический эффект можно охарактеризовать, как глубочайший седативный эффект (суперседативный) или сверхвыраженный транквилизирующий эффект, поэтому раньше эту группу средств называли "большими транквилизаторами".

Нейролептический эффект (седативный эффект) - выражается в:

- ∅ общей психической заторможенности;
- ∅ глубоком успокоении;
- ∅ развитию эмоциональной индифферентности;
- ∅ снижении реакции на внешние стимулы;
- ∅ ослаблению агрессивности.

Антипсихотический эффект выражается в:

- ∅ устранении специфических для психозов симптомов (таких как бред, галлюцинации);
- ∅ усилении побуждений, интереса к окружающему.

Механизм действия нейролептиков

- Ø Блокада дофаминовых рецепторов (D_1 , D_2 , D_3 , D_4)
- Ø Блокада серотониновых рецепторов (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D})
- Ø Блокада M₁-холинорецепторов
- Ø Блокада гистаминовых H₁-рецепторов
- Ø Блокада центральных и периферических α_1 -адренорецепторов

Механизмы действия нейролептиков

Нейролептический эффект (седативный эффект)

Ø Обусловлен антагонизмом по отношению к альфа-адренорецепторам ЦНС (в меньшей степени - к М-холинорецепторам и гистаминовым рецепторам).

Механизмы действия нейролептиков

Антипсихотического действия

Ø Блокада дофаминовых (D_2) рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы лежит в основе проявления антипсихотического эффекта;

Ø Таким образом, главным в механизме действия нейролептиков считается блокада D-рецепторов.

Атипичные нейролептики

- Ø Сульпирид - Умеренный нейролептик, избирательно блокирует D2 и D3 – рецепторы лимбической системы, не влияет на D2 рецепторы в полосатом теле.
- Ø Клозапин - обладает низким аффинитетом к D2 рецепторам в полосатом теле и гипоталамусе, блокирует D4 рецепторы в лимбической системе, α-адрено-, M-холино-, H1-гистамино- и 5HT2A-серотониновые рецепторы.
- Ø Рисперидон - селективно блокирует (характеризуется высокой аффинностью) 5-HT2-серотонинергические.

Отличия атипичных нейролептиков от типичных «старых»

Типичные нейролептики

(Хлорпромазин, галоперидол, дроперидол, трифлуоперазин):

- ✗ Сильное и среднее антипсихотическое действие
- ✗ Выраженные нежелательные эффекты (ЭПС, нейроэндокринные, адрено- и холинолитические, токсико-аллергические)
- ✗ Действуют только на позитивные симптомы шизофрении (изолированный D2-антагонизм)
- ✗ Вызывают депрессию, ухудшая эмоциональное состояние и когнитивные функции больных
- ✗ Плохая комплаентность
- ✗ Нарушают качество жизни больных

Атипичные нейролептики:

(Сульпирид, клозапин, рисперидон)

- ✗ Достаточно выраженное антипсихотическое действие
- ✗ Отсутствие или дозозависимая ЭПС и нейроэндокринные расстройства
- ✗ Практически отсутствуют нежелательные адрено- и холинолитические эффекты
- ✗ Действуют на позитивные и негативные симптомы шизофрении (сочетанный D2- и 5-HT-антагонизм)
- ✗ Улучшает когнитивные функции и эмоциональное состояние
- ✗ Лучше переносятся больными
- ✗ Хорошая комплаентность
- ✗ Улучшение качества жизни больных

Классификация нейролептиков по выраженности психотропного действия

Подгруппы	МНН
С преимущественно седативным действием	Хлорпромазин, левомепромазин, перициазин, хлорпротиксен, промазин и др.
С мощным антипсихотическим (инцизивным) действием	Тиопроперазин, зуклопентиксол, дроперидол, пипотиазин, галоперидол, трифлуоперазин и др.
С преимущественно стимулирующим (дезингибирующим) действием	Сульпирид, карбидин и др.
Атипичные нейролептики	Клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон, зипразидон

Центральные фармакологические эффекты нейролептиков

- Ø В больших дозах нейролептики оказывают гипнотический эффект (легкий, поверхностный сон).
- Ø Данная группа ЛС оказывает выраженные фармакологические эффекты на обмен веществ.
- Ø Прежде всего, влияет на эндокринную систему. У женщин вызывает аменорею и лактацию. Снижает либидо у мужчин (блокирование D-рецепторов в гипоталамусе и гипофизе).
- Ø Нейролептики блокируют высвобождение гормона роста.

ГИПОТЕНЗИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ø Обусловлено блокадой альфа-адренорецепторов в сосудодвигательном центре **и в периферических сосудах.**

ПРОТИВОРВОТНОЕ ДЕЙСТВИЕ

- ∅ **Нейролептики предупреждают рвоту, возникающую в результате раздражения рецепторов триггерной зоны рвотного центра (продолговатый мозг, дно четвертого желудочка).**
- ∅ **Обусловлено блокадой дофаминовых (D_2) и серотониновых рецепторов триггерной зоны, в результате сигналы не поступают в рвотный центр.**

ПОТЕНЦИРОВАНИЕ НАРКОЗА И АНАЛЬГЕЗИИ

- Ø Удлинение и усиление действия депрессантов ЦНС.
- Ø Обусловлено блокадой альфа-адренорецепторов ретикулярной формации ствола мозга и снижением потока активирующих влияний в кору.

ПОНИЖЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА

- Ø **Обусловлено** блокадой адрено- и серотониновых рецепторов гипоталамуса – **угнетение центра терморегуляции - снижением активности терморегулирующих центров гипоталамуса и уменьшением теплопродукции - гипотермия**
- Ø **Расширением сосудов и увеличением отдачи тепла.**

Снижение двигательной активности (миорелаксирующее действие).

- Ø При достаточно высоких дозах нейролептиков развивается состояние каталепсии, когда тело и конечности в течение длительного времени остаются в том положении, которое им придали.
- Ø Такое состояние обусловлено угнетением нисходящих облегчающих влияний ретикулярной формации на спинальные рефлексy.

Классификация нейролептиков по выраженности антипсихотического эффектов

Подгруппа	Фармакологическое действие
<i>Фенотиазины алифатические</i>	Сильная адренолитическая и холинолитическая активность – выраженный седативный эффект и мягкое действие на ЭПС
<i>Пиперазиновые фенотиазины, бутирофеноны</i>	Слабая адренолитическая и холинолитическая активность, но сильные дофаминблокирующие свойства – наиболее выраженное глобальное антипсихотическое действие и значительные экстрапирамидные и нейроэндокринные побочные эффекты
<i>Пиперидиновые фенотиазины, тиоксантены, бензамиды,</i>	Среднее антипсихотическое действие и умеренно или слабовыраженные экстрапирамидные и нейроэндокринные побочные эффекты
<i>Атипичные нейролептики</i>	Достаточно выраженное общее антипсихотическое действие и отсутствие или дозозависимые экстрапирамидные и нейроэндокринные побочные эффекты

Фармакокинетика нейролептиков

- Ø Нейролептики хорошо всасываются при приеме внутрь
- Ø Быстро распределяются в тканях организма
- Ø Легко проникают через ГЭБ
- Ø Высокие концентрации создаются в легких, печени и надпочечниках
- Ø Биодоступность 60-80%
- Ø Смах в крови производных фенотиазина и бутирофенона при пероральном приеме – через 2-6 час, а $T_{1/2}$ составляет 10-35 час, у бензамидов – 0,5-3 и 3-10 час соответственно
- Ø Равновесная концентрация препаратов в крови – в среднем через неделю после начала лечения

Фармакокинетика нейролептиков

- Ø Нейролептики связываются с белками плазмы на 85-99%
- Ø Большинство препаратов легко проникают через плаценту (за исключением тioxантенов) и в небольших количествах – в грудное молоко
- Ø Метаболизм в печени через систему цитохромов CYP 2D6 и 1A2
- Ø Многие, в т.ч. фенотиазиновые производные, имеют активные метаболиты
- Ø Большинство нейролептиков выводится в виде неактивных метаболитов почками, некоторые препараты (пипотиазин, хлорпротиксен, дроперидол, тиоридазин) экскретируются преимущественно с желчью

Показания к применению.

- Ø Психозы с бредом, галлюцинациями, маниями, агрессивностью.
- Ø Психомоторное возбуждение при обострении психических заболеваний, реактивные психозы при психотравмирующих ситуациях (стихийные бедствия, массовые катастрофы).
- Ø Тошнота и рвота центрального происхождения (при рвоте беременных противопоказаны - тератогенное действие).
- Ø Нейролептаналгезия - как метод хирургического обезболивания. Дроперидол в сочетании с фентанилом.
- Ø Для потенцирования действия препаратов.
- Ø При операциях на сердце и мозге (гипотермический эффект), для премедикации, для ликвидации гипертермии у детей.

При шизофрении антипсихотики применяют:

- Ø Для купирования острого психоза.
- Ø Длительно в целях непрерывного подавления продуктивной симптоматики при хроническом течении психоза или для профилактики обострений заболевания и сдерживания темпа его прогрессивности, а также для коррекции негативных (дефицитарных) расстройств.

3 этапа терапии при шизофрении

1. Купирующая терапия.

- Ø **Цель** – быстрое купирование психотической симптоматики (психомоторное возбуждение, агрессивность, негативизм, галлюцинаторно-бредовая, кататоно-гебефренная симптоматика).
- Ø Этап продолжается **до наступления клинической ремиссии**, т. е. до существенной или полной редукции психоза.
- Ø При адекватной антипсихотической терапии продолжительность этого этапа занимает от 4 до 12 недель.

3 этапа терапии при шизофрении

2. Стабилизирующая терапия (долечивание).

Продолжение приема эффективного нейролептика - от 3 до 9 мес.

Цели:

- Ø Подавление продуктивной симптоматики,
- Ø Постепенное ослабление седативного влияния,
- Ø Усиление стимулирующего воздействия,
- Ø Коррекция негативной симптоматики,
- Ø Восстановление социально-трудовой адаптации,
- Ø Предотвращение ранних рецидивов путем их быстрого выявления и своевременного усиления антипсихотической терапии.

3 этапа терапии при шизофрении

3. Профилактическая терапия.

Цели:

- ∅ Предотвращение развития новых приступов
- ∅ Замедление темпа прогрессивности заболевания.
- ∅ Показание - непрерывные и приступообразные формы параноидной шизофрении.
- ∅ При этом дозу эффективного нейролептика снижают до 20-30% максимальной при купировании приступа.
- ∅ Рекомендуется проводить непрерывную антипсихотическую терапию в течение 2 лет после первого эпизода, не менее 5 лет — после второго и неопределенно долгое время (пожизненно) после третьего приступа шизофрении.

Пролонгированные формы нейролептиков обеспечивают:

- Ø Максимальную непрерывность терапевтического воздействия
- Ø Надежный контроль за приемом ЛС у больных, не понимающих необходимости проведения длительной терапии
- Ø Более стабильную и низкую концентрацию ЛС и потому меньшую выраженность НЛР

Пролонгированные формы нейролептиков обеспечивают:

- Ø Более низкую суммарную дозу, что снижает риск развития поздних НЛР, в т.ч. и поздней дискинезии, уменьшает общую стоимость лечения
- Ø Для работающих более удобный режим дозирования и улучшение комплаентности больных

Пролонгированные нейролептики

Препарат	Торговое название	Способ введен.	Длит. действ.
Флуфеназин	Модитен-депо	В/м	2-4 нед
Флуфеназина энантат	Модитен-рет	В/м	1-2 нед
Пипотиазин	Пипортил Л4	В/м	3-4 нед
Галоперидол		В/м	2-3 нед
Тиоридазин	Меллерил-рет	внутри	1 сутки

Комбинации антипсихотических препаратов

Ø особенно вместе с атипичными антипсихотиками - нецелесообразны (риск НПР).

Исключение:

Ø Допустим короткий курс двух нейролептиков: одного с седативным, другого с мощным антипсихотическим эффектом.

Ø Например - галоперидол с левомепромазином, хлорпротиксеном или хлорпромазином,

Ø или сочетание инцизивного антипсихотика с анксиолитиком, например, галоперидол с феназепамом или лоразепамом.

Что имеет значение при выборе нейролептика?

Соотношение первых двух параметров активности - глобального антипсихотического, и первичного седативного эффектов.

На основании этого выделяют:

- Ø 1. Седативные антипсихотики - левомепромазин, хлорпромазин, промазин, хлорпротиксен, перициазин. Независимо от дозы сразу вызывают затормаживающий эффект.
- Ø 2. Инцизивные антипсихотики (с мощным глобальным антипсихотическим действием) - галоперидол, зуклопентиксол, пипотиазин, тиопроперазин, трифлуоперазин, флуфеназин. В малых дозах - активирующие эффекты, а с увеличением дозы нарастают их свойства купировать психотическую (галлюцинаторно-бредовую) и маниакальную симптоматику.
- Ø 3. Дезингибирующие антипсихотики - сульпирид, карбидин. Оказывают растормаживающее и активирующее действие.
- Ø 4. Атипичные антипсихотики - клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин. Антипсихотический эффект без экстрапирамидных расстройств

Подбор дозы

- Ø Индивидуально.
- Ø Первое введение - в малой тестовой дозе (~ 10%) например, 25-50 мг хлорпромазина.
- Ø При отсутствии в течение 2 ч аллергических или других реакций (повышение температуры тела, острые дискинезии и др.) дозу постепенно увеличивают.
- Ø При отсутствии острого психоза дозу повышают постепенно до достижения терапевтического результата.

Замена одного антипсихотика другим

- Ø следует руководствоваться следующими примерными эквивалентами доз для приема внутрь (аминазиновые эквиваленты).

Например:

Препарат:	ССД, мг:	Аминазиновый эквивалент, УЕ:
Ø Хлоропромазин	300	1,0
Ø Галоперидол	10	30,0
Ø Дроперидол	6	50,0
Ø Кветиапин (сероквель)	400	0,7
Ø Сульпирид (эглонил)	600	0,5

- Ø Подбор более высоких доз проводится в специализированных учреждениях.
- Ø Приведенные аминазиновые эквиваленты не могут быть экстраполированы на максимальные дозы ЛС.

Отмена антипсихотических препаратов

Øдолжна производиться постепенно, под тщательным контролем врача во избежание риска развития синдрома отмены или обострения симптоматики.

Противопоказания

- Ø Индивидуальная непереносимость
- Ø Токсический агранулоцитоз в анамнезе
- Ø Закрытоугольная глаукома и аденома предстательной железы (для препаратов с холиноблокирующими свойствами)
- Ø Порфирия, паркинсонизм, феохромоцитома (для бензамидов)
- Ø Аллергические реакции в анамнезе на нейролептики
- Ø Тяжелые нарушения функций почек и печени
- Ø Заболевания ССС в стадии декомпенсации
- Ø Острая лихорадка
- Ø Интоксикация веществами, возбуждающими ЦНС
- Ø Коматозное состояние
- Ø Беременность и лактация (особенно производные фенотиазина)

Нежелательные эффекты нейролептиков

- Ø Психические
- Ø Неврологические
- Ø Злокачественный нейролептический синдром
- Ø Нейровегетативные
- Ø Эндокринные
- Ø Аллергические и токсические
- Ø Прочие побочные эффекты

Побочные эффекты.

- Ø *Экстрапирамидные расстройства или лекарственный паркинсонизм* **возникают** из-за блокады дофаминовых рецепторов черной субстанции и растормаживанием в связи с этим стриопаллидарной системы.
- Ø **Наиболее часто данное осложнение возникает из-за длительного приема в больших дозах таких препаратов как трифлуперидол, галоперидол, трифтазин и хлорпромазин (аминазин).**
- Ø **При использовании хлорпротиксена (труксала), перициазина (неулептила), клозапина (лепонекса), сульпирида (эглонила), рисперидона (рисполепта) и тиаприда это осложнение появляется редко.**

Экстрапирамидные расстройства

- Ø Паркинсонические симптомы (тремор, двигательная заторможенность, гипомимия), которые могут нарастать постепенно;
- Ø Дистоническая симптоматика (гиперкинезы лица и туловища, например, тортиколис, окулогирный криз и др.), которая может наблюдаться уже после первых доз;
- Ø Акатизия (неусидчивость)
- Ø Поздняя дискинезия - при длительном применении инцизивных нейролептиков.
- Ø Паркинсоническая симптоматика исчезает после отмены препарата, или может быть уменьшена присоединением центральных холиноблокаторов. Но эти ЛС могут способствовать развитию поздней дискинезии и ухудшать ее течение, а также вызывать нарушения памяти и лекарственную зависимость.

Экстрапирамидные расстройства

- Ø Поздняя дискинезия - основная опасность.
- Ø Носит необратимый характер, не исчезает после отмены терапии и практически не поддается лечению.
- Ø Группой повышенного риска являются больные пожилого возраста, длительно получающие нейролептики в высоких дозах, что требует более частого и внимательного контроля их состояния.
- Ø В редких случаях поздняя дискинезия может развиваться после кратковременного применения небольших доз нейролептика.

Побочные эффекты.

- Ø **Нарушения терморегуляции** — дозозависимый побочный эффект.
- Ø Могут привести к травме из-за внезапного падения или к гипотермии, особенно у больных старше 70 лет.
- Ø **Артериальная гипотензия вплоть до ортостатического коллапса, тахикардия** (чаще возникают при использовании хлорпромазина (аминазина), левомепромазина (тизерцина), хлорпротиксена (труксала)).

Побочные эффекты.

- Ø **Эндокринные нарушения.** Быстро развиваются при применении больших доз.

Проявляются: снижением продукции половых гормонов (развитие импотенции и бесплодия), избыточной продукцией пролактина (у женщин - аменорея, галакторея; у мужчин - гинекомастия); снижением секреции гормонов гипофиза (АКТГ, СТГ, ТТГ, гонадотропных гормонов, окситоцина); замедлением обмена веществ (ожирение); усугубление диабета.

- Ø **Аффективные состояния** (плохое самочувствие, плаксивость, дурашливость), сонливость, депрессия, угнетение безусловных рефлексов у новорожденных - сосания, глотания и др.), подавление дыхательного центра.

Побочные эффекты.

- Ø *Злокачественный нейролептический синдром является редким*, но возможным осложнением с летальным исходом при использовании нейролептиков.
- Ø Проявляется - акинето-ригидный симптомокомплекс + центральная лихорадка + вегетативные расстройства — колебания сосудистого тонуса, тахикардия, бледность, профузный пот; недержание мочи, спутанность сознания, ступор).
- Ø Неотложные мероприятия — отмена нейролептика, назначение корректоров, антипиретиков, бензодиазепинов; дезинтоксикационная, инфузионная и гомеостатическая терапия; дантролен, бромокриптин.
- Ø Продолжительность симптоматики (обычно 5—10 дней после отмены нейролептика) может существенно удлиниться в случае использования пролонгированных форм антипсихотиков.

Побочные эффекты.

- Ø *Нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости (чаще возникают при назначении производных фенотиазина).*
- Ø *Холестаз, гепатотоксичность, запор, угнетение секреции поджелудочной железы.*
- Ø *Дисфункция сфинктеров мочевого пузыря.*
- Ø *Глаукома, мидриаз, нарушение аккомодации.*
- Ø *Сухость во рту, охриплость голоса, нарушение акта глотания.*
- Ø *Тератогенность.*
- Ø *Агранулоцитоз (чаще возникает при использовании клозапина; лечение клозапином не начинают, если уровень лейкоцитов в крови меньше 3500 мм^3 или если у пациента в анамнезе имеются миелопролиферативные нарушения)!*

Интенсивность побочных эффектов антипсихотических препаратов в терапевтических дозировках

Препараты	Дневная п/о доза (мг)	Седативный эффект	Посту- ральная гипото- ния	Антихолин- ергический эффект	Экстрапира- мидные эффекты	Прибавка в весе
Новые препараты						
Клозапин	100-600	+++	+++	+++	+	+++
Оланзапин	5-20	++	+	+	+	++
Кветиапин	300-700	+	++	+	+	++
Рisperидон	0,5-6	+	++	0	+	+
Традиционные препараты						
Хлорпромазин	50-1000	+++	+++	++	++	++
Дроперидол	5- 10 в/м	++	+	+	+++	+
Флуфеназин	5-20	++	+	+	+++	+
Галоперидол	0,5-20	+	+	+	+++	+
Перициазин	25-75	+++	++	+++	++	+
Тиоридазин	50-600	+++	+++	+++	++	++
Тиотиксен	10-40	+	+	+	+++	+
Трифлуоперазин	10-50	++	+	+	+++	+
Циклопенти- ксола гидрохлорид	10-75	+++	+	++	+++	+

ХЛОРПРОМАЗИН (АМИНАЗИН)

- Ø Является наиболее типичным представителем производных фенотиазина (международное название: хлорпромазин).
- Ø Aminazinum (драже по 0,025; 0,05; 0,1; ампл. по 1, 2, 5 и 10 мл – 2,5% раствора).
- Ø Оказывает сильное психоседативное действие и умеренный антипсихотический эффект.
- Ø Вызывает нейролептический синдром (вялость, сонливость, полное безразличие, заторможенность), депрессию.
- Ø При однократном введении длительность действия составляет 6 часов.

Влияние ХЛОРПРОМАЗИНА на периферическую иннервацию.

- Ø Прежде всего, они обладают выраженными свойствами альфа-адреноблокаторов, в результате чего устраняют некоторые эффекты адреналина и норадреналина. На фоне аминазина прессорная реакция на адреналин резко снижается или наступает "извращение" эффекта адреналина и АД падает.
- Ø Кроме того, аминазину свойственны некоторые М-холиноблокирующие (то есть атропиноподобные) свойства. Это проявляется снижением секреции бронхиальных и пищеварительных желез.
- Ø Кроме того, они имеют отчетливую противогистаминную активность (блокирует H-1-рецепторы гистамина), что ведет к уменьшению проницаемости сосудов, а также (аминазин) является спазмолитиком миотропного действия.
- Ø Отмечены кардиодепрессивные эффекты, противоаритмический эффект.

ГАЛОПИДОЛ (ГАЛОПЕРИДОЛ)

- Ø Haloperidolum (табл. по 0,0015, 0,005; флаконы по 10 мл 0, 2% - внутрь; амп. - 1 мл - 0,5% раствора).
- Ø Обладает антипсихотическим влиянием с активирующим компонентом, купирует психомоторное возбуждение, подавляет рвоту в 50 раз сильнее аминазина.
- Ø При введении препарата внутрь максимальная концентрация в крови бывает уже через 2-6 часов и сохраняется на высоком уровне 3 суток.

ГАЛОПИДОЛ (ГАЛОПЕРИДОЛ)

- Ø Он оказывает менее выраженный седативный эффект и действие на вегетативную нервную систему (альфа-адреноблокирующее, атропиноподобное действие меньше).
- Ø По антипсихотической активности сильнее, чем аминазин.
- Ø Частота экстрапирамидных реакций при лечении этим препаратом очень высокая.
- Ø Используют при лечении больных с острыми психическими заболеваниями с явлениями галлюцинаций, бреда, агрессии; при неукротимой рвоте любого генеза или при резистентности к другим нейролептикам, а также со снотворными, анальгетиками в качестве премедицирующего средства.

ДРОПЕРИДОЛ.

- Ø Droperidolum (амп. по 5 и 10 мл 0,25% р-ра).
- Ø Он отличается от галоперидола кратковременным (10-20 минут), но сильным действием.
- Ø Обладает противошоковым и противорвотным действием. Снижает АД, оказывает антиаритмический эффект.
- Ø Используют в анестезиологии для проведения **нейролептанальгезии**. В сочетании с фентанилом входит в состав препарата **таламонал**, который проявляет быстрый нейролептический и анальгезирующий эффект, приводит к мышечной релаксации, сонливости.
- Ø Применяют в психиатрии для купирования реактивных состояний. В анестезиологии: премедикация в ходе операции и после нее.

ХЛОРПРОТИКСЕН

Ø **Нейролептик с умеренным антипсихотическим, выраженным седативным и антидепрессивным действием, обладает свойствами сильного анальгетика, практически не вызывает экстрапирамидных нарушений.**

Ø В дальнейшем был синтезирован целый ряд соединений этого класса и ряда (метеразин, этаперазин, трифтазин, тиопроперазин или мажептил, фторфеназин и др.).

Ø При курсовом применении повышают активность больных, восстанавливают мотивацию, интерес к своему состоянию, окружающим, увеличивают моторную активность.

ТИОРИДАЗИН (сонапакс).

- Ø По антипсихотической активности уступает аминазину.
- Ø Антипсихотическое действие сочетается с успокаивающим (противотревожным, психоседативным) эффектом без выраженной заторможенности, вялости, эмоциональной индифферентности.
- Ø Очень редко вызывает экстрапирамидные расстройства.
- Ø Показан: при психических и эмоциональных расстройствах, чувстве страха, напряжении, возбуждениях. В педиатрической практике в качестве корректора поведения при эмоциональной нестабильности, гипервозбудимости, агрессии, навязчивом состоянии.

СУЛЬПИРИД (эглонил)

- Ø Умеренный нейролептик, избирательно блокирует D2 и D3 – рецепторы лимбической системы, не влияет на D2 рецепторы в полосатом теле.
- Ø Отличается регулирующим действием: сочетает антипсихотическое действие с противотревожным, психостимулирующим и антидепрессивным.
- Ø Оказывает сильное противорвотное, умеренное антисеротониновое действие, отсутствие седативного эффекта и противосудорожной активности.
- Ø Используется в психиатрии, в терапии при лечении язвенной болезни, бронхиальной астмы, мигрени, головокружения, алкогольного и героинового абстинентного синдрома.

КЛОЗАПИН (азалептин, лепонекс).

- Ø Обладает низким аффинитетом к D2 рецепторам в полосатом теле и гипоталамусе, блокирует D4 рецепторы в лимбической системе, α-адрено-, M-холино-, H1-гистамино- и 5HT2A-серотониновые рецепторы.**
- Ø Сильный антипсихотический эффект с седативным компонентом при отсутствии симптомов паркинсонизма и повышения уровня пролактина.**
- Ø При использовании препарата нет столь резкого общего угнетения, как у аминазина.**
- Ø Седативный эффект, развивающийся вначале лечения, который затем проходит.**

КЛОЗАПИН (азалептин, лепонекс).

- Ø Используют в психиатрии для лечения больных маниакально-депрессивным психозом и шизофренией, при психопатиях.**
- Ø Из побочных эффектов возможен тяжелый агранулоцитоз, ортостатическая гипотензия, токсико-аллергический миокардит.**
- Ø Длительный прием сопряжен с риском развития сахарного диабета 2 типа.**

Рисперидон

- Ø Селективно блокирует (характеризуется высокой аффинностью) 5-HT₂-серотонинергические, слабо D₂-дофаминергические, альфа₁-адренергические, в меньшей степени альфа₂-адренергические и гистаминовые H₁-рецепторы в ЦНС.
- Ø Не обладает способностью взаимодействовать с м-холинергическими и бета₁-, бета₂-адренергическими рецепторами.
- Ø Подавляет бред, галлюцинации, уменьшает чувство страха, ослабляет агрессивность.

Рисперидон

- Ø Оказывает антипсихотическое, седативное, противорвотное и гипотермическое действие.
- Ø Седативное действие является следствием блокады адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга,
- Ø В меньшей степени, чем классические нейролептики, угнетает двигательную активность, индуцирует каталепсию и реже вызывает появление экстрапирамидных симптомов.
- Ø Может вызывать гиперпролактинемию, гиперсекрецию АДГ.
- Ø Блокируя альфа-адренорецепторы, вызывает дозозависимую гипотензию и рефлекторную тахикардию.

Рisperидон

Применение.

- ❌ Шизофрения (острая и хроническая) и другие психотические состояния с преобладанием продуктивной (бред, галлюцинации, агрессивность), негативной (притупленный аффект, эмоциональная и социальная отрешенность, скудность речи) или аффективной (тревожная депрессия) симптоматики;
- ❌ Поведенческие расстройства на фоне деменции (при появлении симптомов агрессивности, нарушений деятельности или психотических симптомов) либо задержки умственного развития или сниженного уровня интеллекта (при доминировании деструктивного поведения);

Рisperидон

Побочные действия.

- ❌ *Со стороны нервной системы и органов чувств:* нарушение сна, в т.ч. бессонница или сонливость, повышенная возбудимость, утомляемость, нарушение внимания, беспокойство, тревога, головная боль, головокружение, экстрапирамидные расстройства (ригидность, гипокинезия, гиперсаливация, акатизия, острая дистония),
- ❌ *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* ортостатическая гипотензия, рефлекторная тахикардия, артериальная гипертензия, нейтро- и тромбопения, тромбоцитопеническая пурпура.
- ❌ *Со стороны органов ЖКТ:* тошнота, рвота, диспептические явления, боль в животе, запор, повышение уровня печеночных трансаминаз.
- ❌ *Со стороны мочеполовой системы:* дисменорея, аменорея, импотенция, нарушение эрекции и эякуляции, аноргазмия, снижение либидо, приапизм, полиурия, недержание мочи, отеки.
- ❌ *Прочие:* ринит, галакторея, гинекомастия, увеличение массы тела, гиперволемиа (вследствие полидипсии или синдрома неадекватной секреции АДГ), гипергликемия (у больных сахарным диабетом).

ПРЕПАРАТЫ ЛИТИЯ (НОРМОТИМИКИ)

Ø МАНИЯ (от греч. - *mania* – безумие) -
болезненно повышенное возбужденное
состояние, сопровождающееся обычно
повышением настроения, желанием
говорить речи и т. п.

Ø Мания обычно наблюдается как одна из
фаз маниакально-депрессивного
синдрома (МДС).

При лечении больных манией используют:

1) Нейролептики;

Ø Нейролептики эффективны не только при маниях, но и вообще при ажитированных (сильное волнение, возбуждение) состояниях различного генеза. Их действие проявляется в общем угнетении, развитии апатичности и сонливости.

2) Соли лития.

Ø Соли лития действуют более специфично. Они оказывают фармакотерапевтический эффект только при маниях, не вызывая общей заторможенности.

ПРЕПАРАТЫ ЛИТИЯ

- Ø *Нормотимики* - препараты, стабилизирующие настроение.
- Ø Узкое применение в психиатрической практике - предупреждение и устранение маниакальных фаз психозов с их характерной симптоматикой (эйфория, легкомысленность, неоправданный оптимизм, бредовые позитивные идеи, речевое и двигательное возбуждение).
- Ø Используют карбонат лития в лечение психических болезней с 1949 года (Cade). Вводят карбонат лития только энтерально.

В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ ИСПОЛЬЗУЮТ СЛЕДУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ ЛИТИЯ:

- Ø Соли лития (карбонаты, цитраты, хлориды, йодиды, оксибутираты, ацетаты) - лития карбонат, лития оксибутират;
- Ø Пролонгированные лекарственные формы лития карбоната (миколит, литионит-дюрель, литий-дурулез, квилонум ретард, квилонорм ретард, контемнол ретард);
- Ø Комбинированные препараты лития - литонит (литиевая соль никотиновой кислоты).

Фармакодинамика и фармакологические эффекты

1. Действие на электролиты ионный транспорт:

- Ø При мании содержание натрия в клетках втрое выше, литий постепенно вытесняет натрий, оказывая влияние на функцию натриевого насоса.
- Ø Ионы лития способны постепенно замещать ионы натрия и калия в клетках, полностью не выполняя их функцию.
- Ø Скорость выхода лития из клетки в фазу реполяризации в 10 раз ниже, чем натрия и как результата торможение электро-химических процессов.
- Ø Литий выступает как антагонист кальция и магния (и понижает активность зависимых от них ферментов).

Фармакодинамика и фармакологические эффекты

2. Действие на нейромедиаторы:

- Ø Полагают, что он тормозит некоторые этапы метаболизма инозитолфосфатов и в результате меняет активность медиаторов, участвующих в психической деятельности - норадреналина, дофамина, серотонина и гамма-аминомасляной кислоты.
- Ø А также они уменьшают освобождение норадреналина из нервных окончаний за счет повышения внутриклеточного окислительного дезаминирования и более активного обратного нейронального захвата медиатора.

ПРЕПАРАТЫ ЛИТИЯ

Ø **Препараты лития устраняют острое маниакальное состояние (подавляют психомоторное возбуждение, бредовые идеи и т. п.) и предупреждают аффективные приступы.**

От нейролептиков соли лития отличаются:

- ❌ **Более** медленным развитием эффекта (через 2-3 недели), **что диктует при тяжелых маниакальных состояниях** вначале лечения использовать нейролептики;
- ❌ **Обладают более избирательным действием в отношении маний, отсутствием седативного эффекта (не вызывает у больных вялости, апатичности).**

Показание к использованию

Ø *Профилактика и лечение маниакальных состояний.*

Профилактическое действие:

Ø развивается медленно (к концу второго года)

Ø ремиссия носит стойкий характер (10 лет)

Лечебное действие:

Ø проявляется через 5-25 дней

Ø Суточные дозы индивидуальны (600-1600 мг) для поддержания концентрации лития в мозгу.

Ø Контроль - содержание лития в плазме крови.

ПРЕПАРАТЫ ЛИТИЯ

- Ø Дозу препарата устанавливают индивидуально на основании определения содержания лития в крови и по клинической картине.
- Ø Клинический эффект появляется обычно через 2-4 недели от начала лечения.
- Ø После исчезновения маниакальной симптоматики суточную дозу постепенно понижают.
- Ø Если после уменьшения дозы вновь появляются признаки мании, дозу увеличивают.
- Ø Через 1-2 недели после повторного достижения полного терапевтического эффекта опять постепенно понижают дозу, затем препарат отменяют или продолжают назначать в профилактических дозах.

Нежелательные эффекты

- Ø Тремор пальцев рук, полиурия, жажда (полидипсия), атаксия, чувство усталости, сонливость.
- Ø Диспепсические явления.
- Ø Нарушение ритма сердца.
- Ø Поражение почек, несахарный диабет (нефрогенный).
- Ø Остеопороз.

Взаимодействие

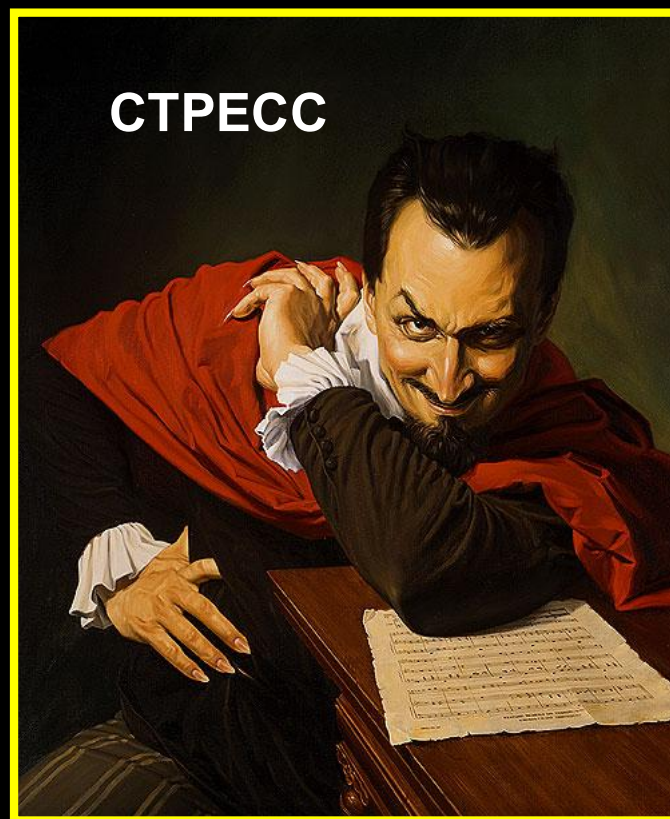
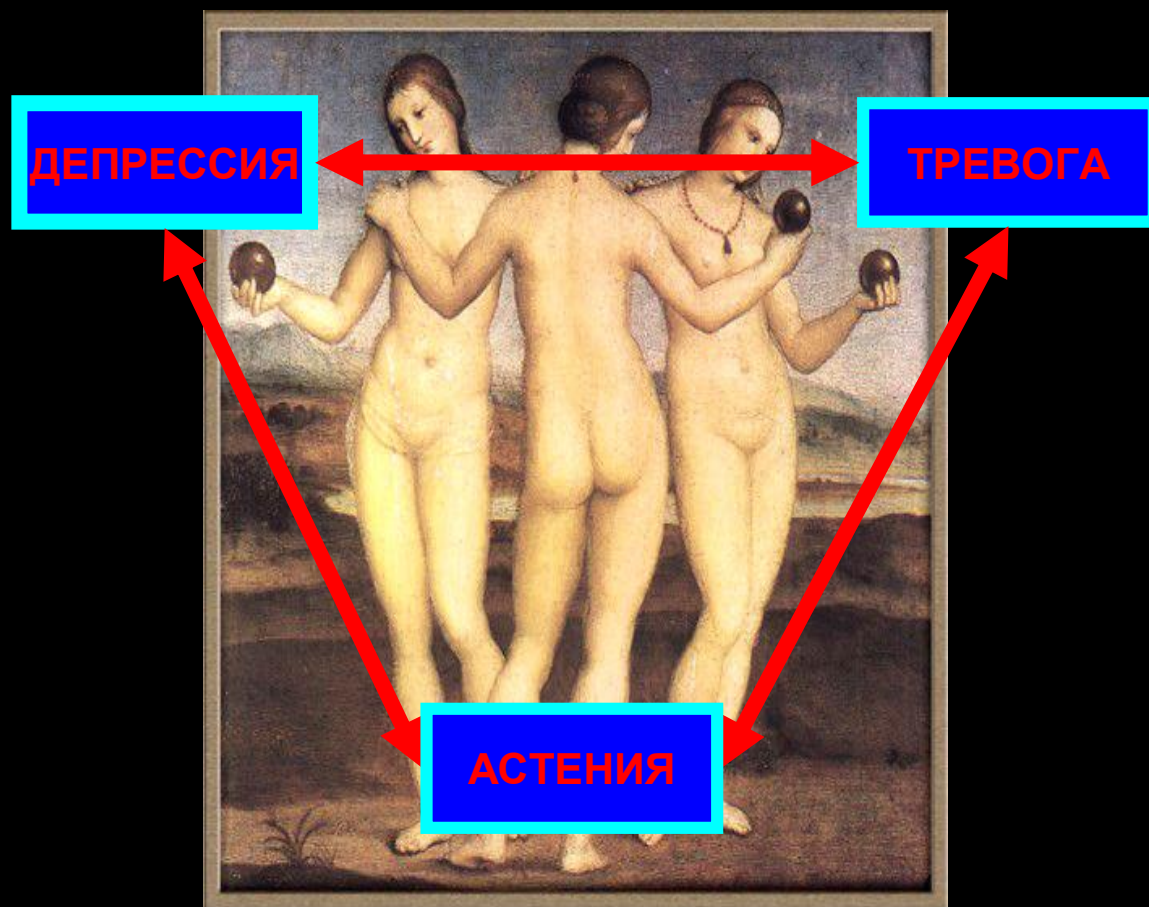
- Ø Одновременное назначение с препаратами лития некоторых нестероидных противовоспалительных средств (индометацина, фенилбутазона), антибиотиков (ампициллина, тетрациклина), диуретиков тиазидового ряда (гидрохлортиазида и др.) приводит к снижению почечного клиренса лития и повышению его концентрации в плазме крови.
- Ø Увеличение экскреции лития возможно при назначении осмотических диуретиков (маннитола и др.), ацетазоламида (диакарба) и теофиллина, хотя при интоксикации литием эти препараты помогают мало и их обычно не используют.
- Ø При необходимости препараты можно назначать одновременно с нейролептиками и антидепрессантами.

стресс





ПРОБЛЕМА 21 ВЕКА

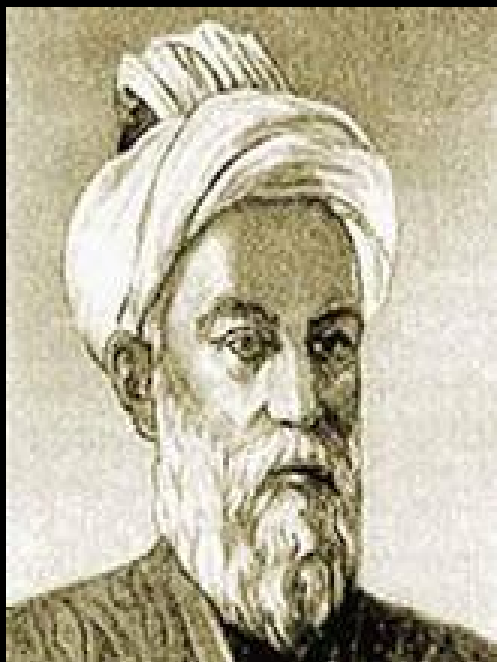


Из чего родилось понятие "проблемы"?



из эмоционально окрашенных
размышлений человека о себе

история



Авиценна, 2 век н.э.

Прародители концепции стресса



Рудольф Вирхов

политик

врач

патологоанатом

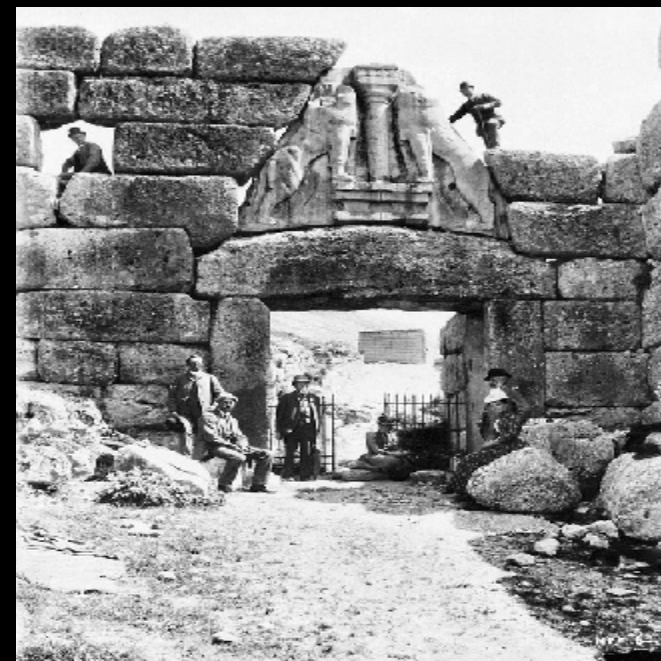
гистолог

физиолог,

археолог,

антрополог

палеонтолог.



Прародители концепции стресса

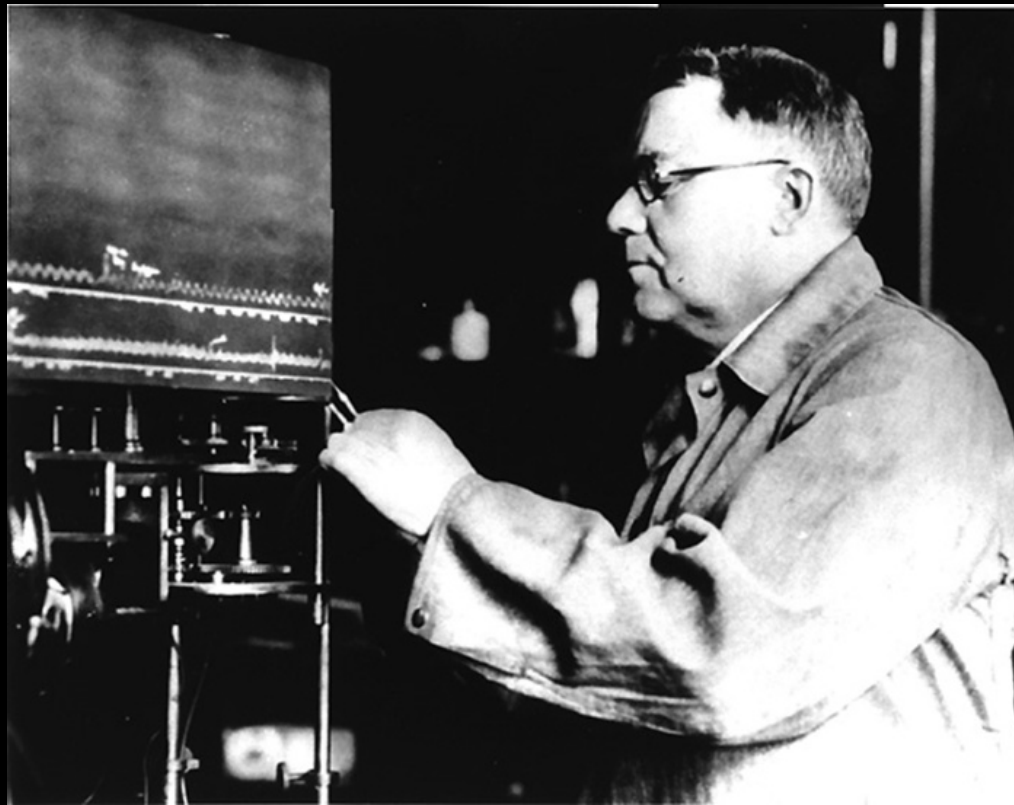
Клод Бернар
Французский физиолог.



**разработал принципы поддержания постоянства
внутренней среды организма**

Прародители концепции стресса

Уолтер Кеннон – американский врач-физиолог и психофизиолог



Основатель теории гомеостаза

Впервые показал связь между гуморальными механизмами энергетической мобилизации и возникновением эмоциональных реакций

Ганс Селье (1907-1982)



1959 год «Неспецифический ответ организма на любое требование, которое к нему предъявляется»

СТРЕСС...



Совокупность стереотипных запрограммированных реакций, подготавливающих организм к физической активности (сопротивлению, борьбе, бегству)

Ганс Селье (1907-1982)

«Стрессорное воздействие определяет необходимость возникновения адаптивных реакций со стороны организма, адекватных у здоровых и измененных у больных...»

Академик А.М. Вейн

Единственная светлая полоса в жизни !!!



краткое определение стресса

хронический стресс



**Мужской уровень адаптации
более низкий**



**У женщин уровень адаптации
более высокий**

**Соматические расстройства
Увеличенный риск суицидов
Алкоголизм и наркомания**

**Аффективные
Нарушения в том числе
депрессивные**

как борются со стрессом?

34%



23%



13%



13%

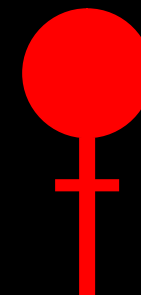
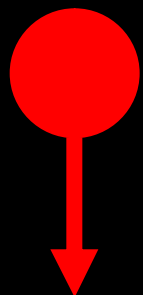


13%

12%



5%



Шкала стрессогенности Холмса и Рея

Смерть мужа (жены)	100
Развод	73
Разлад в супружеской жизни, разрыв	65
Тюремное заключение	63
Смерть близкого родственника	63
Серьезная травма или заболевание	53
Брак	50
Увольнение, потеря работы	47
Примирение и другие перемены в семейной жизни	45
Выход на пенсию	45
Болезнь близкого родственника	44
Беременность	40
Сложности в интимной жизни	39
Рождение ребенка, появление нового члена семьи	39
Перемена места работы	39
Изменение в финансовом состоянии	37
Смерть близкого друга	37
Перевод на другую работу	36
Серьезные разногласия с мужем (женой)	35
Долг более чем 10000 рублей *	31
Срок уплаты долга	30
Перемена в ответственности по месту работы	29

Уход сына или дочери из родного дома	29
Конфликты с родителями мужа (жены)	29
Исключительный личный поступок или достижение	27
Жена (муж) теряет работу или находит новую	26
Поступление в институт или его окончание	26
Перемена в условиях жизни (материальных)	25
Смена привычек	24
Проблемы и конфликты с начальством	23
Изменение рабочего времени или условий работы	20
Смена жилья	20
Перемена школы	20
Смена видов отдыха	19
Приход к религии (уход от нее, перемена церкви)	19
Перемена общественной деятельности	18
Долг менее 10000 рублей *	17
Перемены, связанные со сном и режимом дня	16
Перемены в семье (смерть дальних родственников, браки, расставания)	15
Перемены в привычном образе питания	15
Отпуск	13
Религиозный праздник	12
Наказанный проступок (штраф за безбилетный проезд)	11

**Ответ на
стрессорное
воздействие**

```
graph TD; A[Ответ на стрессорное воздействие] --> B[Нормализация нарушенных функций]; A --> C[Истощение механизмов адаптации]; C --> D[Психозэмоциональные нарушения]; C --> E[Заболевание]; D --> E;
```

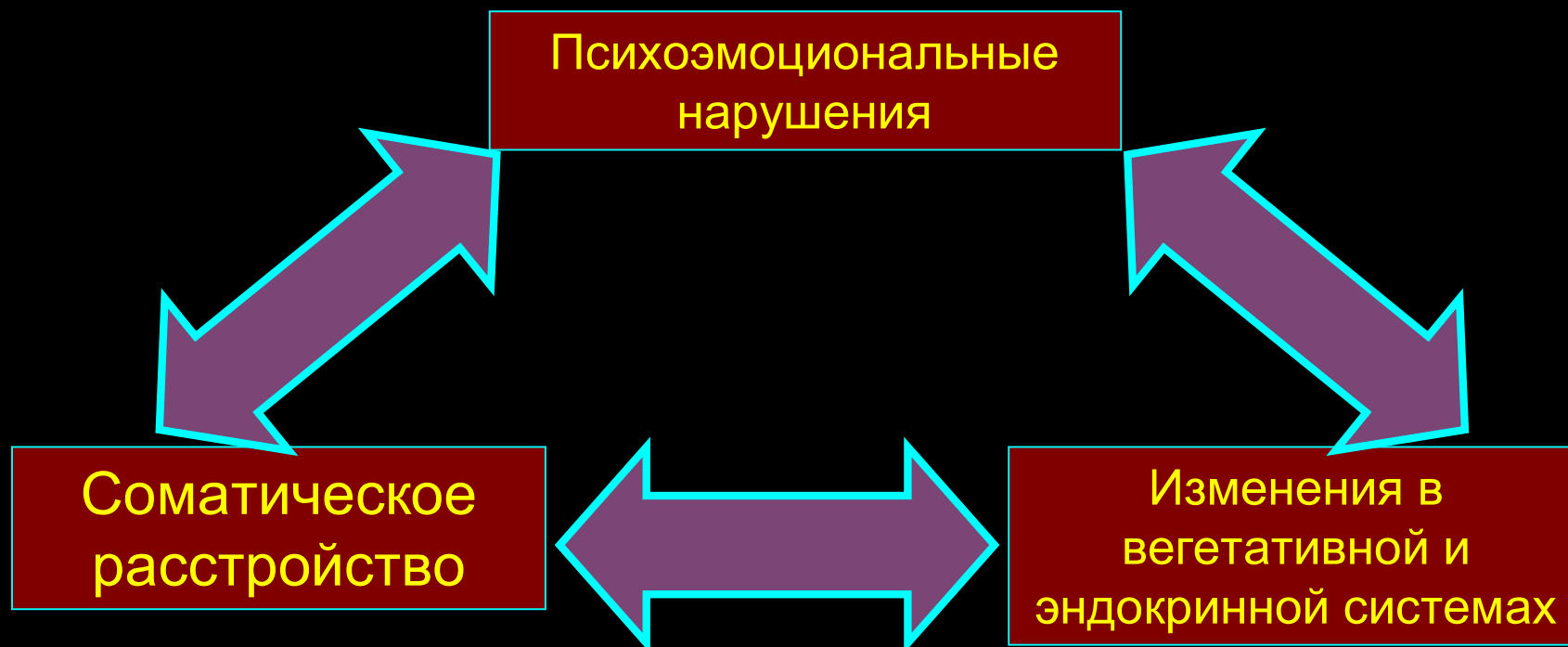
**Нормализация
нарушенных
функций**

**Истощение
механизмов
адаптации**

**Психозэмоциональные
нарушения**

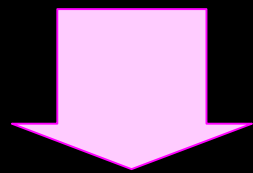
Заболевание

Формула психических и соматических взаимоотношений А. М. Вейна*



**из книги А.М. Вейна «Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение»*

стресс



''поломка''



ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ
ИММУНИТЕТ



ФИЗИЧЕСКИЙ ИММУНИТЕТ

стресс



активация гипоталамо-гипофизарно-
надпочечниковой системы

синтез липокалина-2

реструктуризация дендритов и потеря нейронов

Стресс и депрессия

- Ø Стрессиндуцированная гиперсекреция КРФ (кортикотропин-рилизинг фактора), АКТГ (адренокортикотропного гормона) и кортизола: **снижают** синтез BDNF (мозгового нейротрофического фактора), **усиливают** цитотоксическое действие на нейроны глутамата, **изменяют** метаболизм фосфолипидов, и Р-субстанции...
- Ø Нарушение взаимодействия глутамат- и моноаминергических систем.
- Ø **Итог:** атрофические изменения в мозге, нарушение нейропластичности.
- Ø Нервный импульс освобождает ГАМК в синаптическую щель, затем взаимодействие ГАМК с рецептором открывает хлорные каналы.
- Ø Поступление отрицательных ионов хлора в цитоплазму нейрона вызывает его торможение — утрату чувствительности к раздражителям.
- Ø При хроническом стрессе снижается чувствительность рецепторов к ГАМК, что приводит к гипервозбудимости нейрона



Доморфологический этап

Усиление основного метаболизма
(аэробный катаболизм глюкозы)
Функциональный гиперметаболизм

Истощение основного метаболизма-
усиление резервного метаболизма
(катаболизм кетоновых тел, аминокислот,
анаэробный катаболизм)

Истощение резервного метаболизма-
депрессия адаптационных механизмов

Рефлекторное снижение перфузии головного мозга

Нарушение окислительного фосфорилирования,
изменение КЩС мозга

АПОПТОЗ, НЕКРОЗ

Наращение энергетического дефицита

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

- Ø Невротические состояния развиваются вследствие ослабления адаптированной психической деятельности с преобладанием психопатологических нарушений невротической структуры.
- Ø Их причины, помимо внутренних и личностных, социально-политическая и экономическая нестабильность, рост безработицы, расслоение по материальному положению, снижение материального благосостояния, обнищание некогда благополучных групп населения, рост социальной напряженности, криминализация общества, экологические катастрофы.

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

- Ø При тревоге изменяется фильтрация информации, поступающей в сознание, — предпочтение отдается информации, связанной с потенциальной угрозой, все остальные впечатления и воспоминания вытесняются на периферию сознания.
- Ø По клиническим проявлениям выделяют неврастеническую, депрессивную, истерическую, ипохондрическую формы невротических состояний.



ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

- Ø Термином «транквилизатор» американский психиатр Бенджамин Раш назвал в 1810г. сконструированное им деревянное смирительное кресло.
- Ø Спустя 150 лет этот термин стали использовать для обозначения нового класса психотропных средств.

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

- Ø Термин транквилизаторы происходит от латинского *tranquillium* - успокаивать, покой.
- Ø Психотропное действие транквилизаторов в основном связывают с их влиянием на либическую систему мозга.
- Ø Действуя таким образом, транквилизаторы способны уменьшать состояние внутреннего напряжения, тревоги, боязни, страха.

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

- Ø Исходя из этого, данную группу средств еще называют **анксиолитиками**.
- Ø Дело в том, что латинский термин **anxius**- или английский "**anxious**" переводится как "тревожный, полный боязни, страха", а греческий **lisis** - растворение.
- Ø Поэтому в литературе термин **анксиолитики** используется как синоним понятию **транквилизаторы**, то есть средства, способные уменьшать состояние внутреннего напряжения.

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

Ø В связи с тем, что данные средства в основном используются для лечения больных с неврозами, они имеют третье свое основное название, а именно, **антиневротические средства.**

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

Ø Таким образом, мы имеем три равноценных термина:

- транквилизаторы,
- анксиолитики,
- антиневротические средства,
- еще можно встретить в литературе

синонимы: малые транквилизаторы, атарактики.

Анксиолитические средства

Ø Это кресло способно
устранять тревогу, страх,
психоэмоциональное напряжение
- транквилизирующее.

Ø Применяются с 1955 года.

Ø По потребительскому спросу
уступают лишь аспирину.

*«Нельзя лечить тело,
не врачую души»*

Сократ



ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

Ø *Транквилизаторы* — один из самых популярных классов лекарственных средств.

Ø 90 % людей в развитых странах эпизодически принимают транквилизаторы, 20 % лечатся ими постоянно.

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

- Ø История применения транквилизаторов насчитывает около 40 лет. Начало было положено в 1960 году использованием (БЗД) хлордиазепоксида.
- Ø За 20 летний период, в мире, транквилизаторы приняли свыше 500 млн. человек.
- Ø В США, в начале 80-х, за год, было принято 800 тонн транквилизаторов. Известно, что более 60% больных использовали транквилизаторы без назначений врача.
- Ø Использование транквилизаторов растет из года в год.
- Ø Это обусловлено их высокой терапевтической эффективностью и относительной безопасностью при невротических состояниях и у здоровых людей в период сильных волнений, стрессовых ситуаций.

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

Ø *Транквилизаторы* - психотропные средства, способные избирательно устранять тревогу, страх, напряженность.

Ø Эффективны при неврозах.

Анксиолитическое действие (противотревожное действие или антифобическое действие)

- Ø Эмоции отрицательного характера ведут к мобилизации защитно-приспособительных механизмов и сопровождаются моторными, вегетативными и эндокринными сдвигами. Часто повторяясь, отрицательные эмоции могут создавать доминантный очаг в структурах лимбической системы и приводить к стойким невротическим состояниям (неврозам) с соответствующими соматическими проявлениями.
- Ø Поэтому торможение нейронов префронтальной коры, лимбической системы и гипоталамуса приводит к купированию психического напряжения, тревоги, страха.

Анксиолитическое действие

Ø Не обладая антипсихотическим действием, подавляют психопродуктивную симптоматику невротических состояний.

- *Обсессию* (лат. *obsessio* - блокада, осада) - непроизвольное, 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; в древности это болезненное расстройство связывали с расстройствами в подреберье) - болезненную мнительность с навязчивой идеей болезни и неприятными ощущениями в различных областях тела, тревожные опасения по поводу состояния своего здоровья с обостренным самонаблюдением.

Классификация по химическому строению

- Ø Производные пропандиола (**глицерола**) – мепробамат
- Ø Производные бензодиазепина – алпразолам, бромазепам, гидазепам, диазепам, клоназепам, лоразепам, медазепам, оксазепам, темазепам, тофизопам, триазолам, феназепам, флунитразепам, эстазолам, хлордiazепоксид и др.
- Ø Производные азаспиродекандиона – буспирон
- Ø Производные 2-меркаптобензимидазола - афобазол
- Ø Другие производные – бенактизин, гидроксизин, мебикар, мексидол, оксипидин и др.

КЛАССИФИКАЦИЯ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

I. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов (диазепам, феназепам и другие).

II. Агонисты серотониновых рецепторов (буспирон).

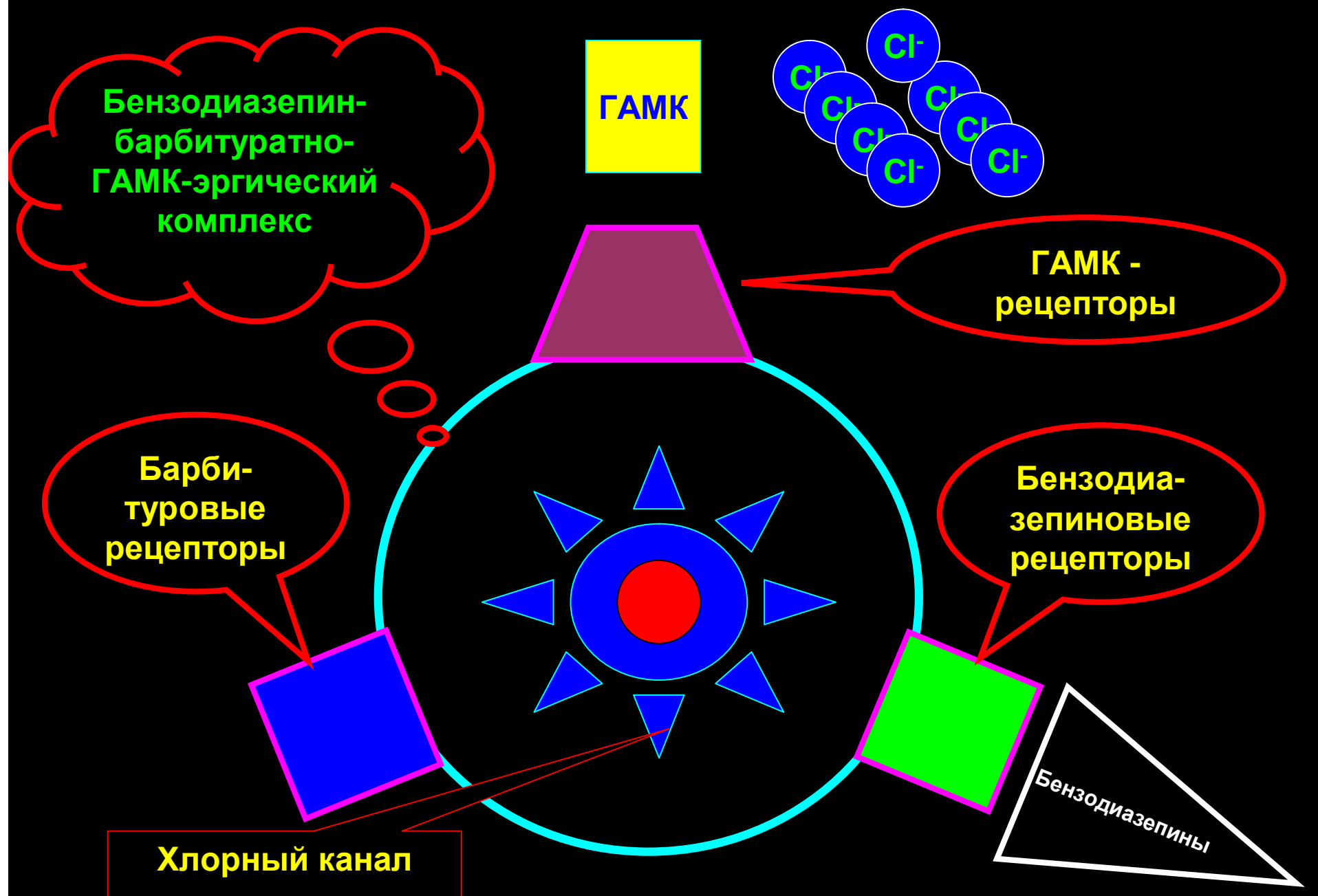
III. Блокаторы H1-рецепторов (гидроксизин);

IV. Вещества разного типа действия (амизил, мепробамат и другие).

Механизм действия анксиолитиков

- Ø Механизм действия бензодиазепинов связан с тем, что они являются агонистами бензодиазепиновых рецепторов ($\omega 1$, $\omega 2$ и $\omega 5$), которые тесно связаны с ГАМКА рецепторами.
- Ø При стимуляции бензодиазепиновых рецепторов наблюдается аллостерическая активация ГАМК-рецепторов.
- Ø Поэтому взаимодействие бензодиазепинов с одноименными рецепторами проявляется в виде ГАМК-миметического эффекта.
- Ø При этом повышается частота открывания каналов для ионов Cl^- , что увеличивает входящий ток Cl^- .
- Ø Возникает гиперполяризация мембраны и угнетение нейрональной активности префронтальной коры, лимбической системы, таламуса и гипоталамуса, ответственных за реализацию эмоциональных реакций.

Бензодиазепины. Механизм действия.



Механизм действия анксиолитиков

- Ø **Амизил** – блокирует центральные М-холинорецепторы ретикулярной формации головного мозга в результате происходит угнетение нейрональной активности и устраняется тревога, страх, напряженность.
- Ø **Буспирон** – препарат стимулирует серотониновые рецепторы 5-НТ_{1-А}, не взаимодействует с ГАМК-бензодиазепиновым комплексом. При действии буспирона на серотониновые ауторецепторы снижается функциональная активность серотонинергических нейронов ядер шва и лимбической системы, что сопровождается противотревожным эффектом.
- Ø **Гидроксизин (атаракс)** – препарат блокирует центральные Н₁-рецепторы, префронтальной коры, лимбической системы, таламуса и гипоталамуса в результате происходит угнетение нейрональной активности и устраняется тревога, страх, напряженность.

Все анксиолитики в зависимости от их способности вызывать седативный (седативно-гипнотический) или стимулирующий эффект делятся на три группы:

- Ø *Препараты с выраженным седативным (гипноседативным) действием:* амиксид, бенактизин (амизил), бромазепам, гидроксизин (атаракс), гиндарин, глицин, карисопродол (скутамил), клобазам (фризиум), лоразепам, мепробамат, темазепам (сигнопам), тетразепам, феназепам, фенибут, хлордиазепоксид (элениум). В эту группу могут быть также включены производные бензодиазепина, относящиеся к группе снотворных средств (нитразепам, флунитразепам).
- Ø *Транквилизаторы с незначительным седативным действием:* алпразолам (ксанакс), бензоклидин (оксилидин), оксазепам (тазепам), дикалий клоразепат (транксен).
- Ø *"Дневные" транквилизаторы, не обладающие выраженным седативным действием:* гидазепам, празепам (деметрин) или оказывающие легкое стимулирующее действие - мебикар, медазепам (рудотель), триметозин (триоксазин), тофизолам (грандаксин).

Бензодиазепиновые препараты

КЛАССИФИКАЦИЯ АНКСИОЛИТИКОВ ПО ДЛИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА

q *Длительного действия (1-3 суток)*

Ø Хлордизепоксид (Хлозепид, элениум);

Ø Диазепам (Сибазон, седуксен,
реланиум);

Ø Медазепам (Мезапам, рудотель);

Ø Феназепам.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНКСИОЛИТИКОВ ПО ДЛИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА

☐ *Средней продолжительности действия (10-20 часов)*

∅ Алпразолам (Ксанакс);

∅ Бромазепам (лексотан);

∅ Темазепам;

∅ Лоразепам (Лорафен, мерлит);

∅ Оксазепам (Нозепам).

☐ *Короткого действия (3-8 часов)*

∅ Триазолам (Дормикум);

∅ Мидазолам;

∅ Тофизепам (Грандаксин);

☐ *Специфический антагонист бензодиазепинов -
флумазенил*

Фармакологические эффекты

Для бензодиазепиновых препаратов характерны следующие эффекты:

- ✗ Анксиолитический (снижают страх, тревогу, оптимизируют реакцию на стрессоры повседневной жизни, но в отличие от алкоголя сохраняют критическое отношение к собственным действиям и окружающей обстановке)
- ✗ Седативный
- ✗ Снотворный
- ✗ Центральное миорелаксирующее действие (усиление тормозных влияний ГАМК-эргических нейронов на мотонейроны спинного мозга) - вялость, слабость.
- ✗ Противосудорожный
- ✗ Амнестический
- ✗ Потенцирование эффекта других нейродепримирующих средств (средств для наркоза, снотворных, анальгетиков, этанола)
- ✗ Вегетостабилизирующее действие - в связи с анксиолитическим и гипно-седативным действием препятствуют развитию стрессогенных изменений функционального состояния вегетативной нервной системы

Сопутствующие эффекты

- Ø **Психостимулирующий** (медазепам, оксазепам, тофизопам, гидазепам и др. «дневные» транквилизаторы, афобазол)
- Ø **Тимоаналептический** (алпразолам)
- Ø **Антифобический** — ослабление панических расстройств, фобии и навязчивости (алпразолам, клоназепам)

Анксиолитическое действие

- Ø *Анксиолитическое действие* наиболее сильно выражено у диазепама, алпразолама, лоразепама, феназепама, клобазама.
- Ø «Дневные транквилизаторы» обладают наименее выраженным анксиолитическим действием.

Психоседативное действие

- Ø Снижают внимание, скорость психических и двигательных реакций, вызывают вялость и сонливость, **потенцируют эффекты** наркотических, снотворных, противосудорожных средств, этилового спирта, анальгетиков, нейролептиков.
- Ø В механизме седативного эффекта участвуют ГАМК-ергические синапсы таламуса и ретикулярной формации.

Психоседативное действие

- Ø *Седативные транквилизаторы* (ХЛОЗЕПИД, СИБАЗОН, АЛПРАЗОЛАМ, ФЕНАЗЕПАМ), обладая быстрым и надежным эффектом, создают наибольший душевный комфорт при тяжелом невротическом состоянии однако снижают скорость и точность психических реакций, умственную работоспособность, тонкую координацию движений.
- Ø Выделяют бензодиазепины с выраженным анксиолитическим действием и отсутствием или минимальным седативно-гипнотическим эффектом.
- Ø *Дневные, или анксиоселективные транквилизаторы, стресспротекторы* (МЕДАЗЕПАМ, ТОФИЗОПАМ (грандаксин), МЕБИКАР, ТРИОКСАЗИН) оказывают противотревожное действие с активирующим компонентом, характеризуются слабым седативным, противосудорожным и миорелаксирующим влиянием. Они не нарушают умственную и психическую работоспособность, внимание, память, психомоторные реакции. Название анксиоселективные транквилизаторы подчеркивает избирательное влияние на синдромы страха и тревоги.

Активирующее влияние.

- Ø На фоне терапии дневными транквилизаторами у больных неврозом улучшаются настроение, память, внимание, критическая оценка ситуаций, усиливаются побуждения, появляются бодрость, инициатива, возможность длительно сосредотачиваться на умственном труде, ликвидируются психастенические расстройства. Больные легче принимают решения, у них уменьшается тревожная мнительность, формируется оптимистическая оценка перспектив.
- Ø Активирующий эффект транквилизаторов не имеет ничего общего с действием психостимуляторов. Транквилизаторы улучшают психические функции, устраняя сковывающее влияние страха, тревоги, неуверенности в себе.

Снотворный эффект

- Ø Все бензодиазепиновые транквилизаторы оказывают легкое снотворное действие
- Ø НИТРАЗЕПАМ обладает таким мощным снотворным эффектом, что по праву относится по этому признаку к группе снотворных средств.



Миорелаксирующий эффект

- Ø Обусловлен усилением тормозных влияний вставочных ГАМК-ергических нейронов на мотонейроны спинного мозга.

Противосудорожное действие

- Ø Одно из самых ценных качеств бензодиазепинов, при неотложной помощи - препараты выбора.
- Ø В основе:
 - оказывают угнетающее влияние на судорожный очаг в ЦНС;
 - способны подавлять судорожные разряды в гиппокампе, мозжечке и спинном мозге который первично вовлекается в патогенез большинства судорожных реакций.
- Ø Противосудорожная активность наиболее выражена у диазепама при парентеральном применении.

Амнестическое действие

- Ø Амнестическое действие седативных транквилизаторов, направлено на ослабление негативных воспоминаний, вызывающих тревогу и депрессию.
- Ø В больших дозах могут вызывать амнезию.
- Ø На вегетативную иннервацию в обычных терапевтических дозах они не влияют (М-холиноблокирующие, ганглиоблокирующие и адреноблокирующие свойства у них отсутствуют).
- Ø Однако при использовании высоких доз препараты снижают активность симпатико-адреналовой системы, ослабляя вегетативные компоненты эмоциональных реакций, что используют при лечении психосоматических заболеваний - гипертонической болезни, аритмий и других.

Фармакокинетика бензодиазепинов

- Ø Препараты назначают парентерально и внутрь (в особых случаях - ректально).
- Ø они липофильны
- Ø имеют длительный период полувыведения (склонны к материальной кумуляции)
- Ø с возрастом и при заболеваниях печени $T_{1/2}$ бензодиазепинов может возрасти в 2 раза и более, что приводит к развитию кумуляции, поэтому более предпочтительны оксазепам и лоразепам, не подвергающиеся деметилированию или гидроксилированию в печени



ФАРМАКОКИНЕТИКА

- ❌ **Пища и адсорбенты** снижают скорость всасывания, но не количество всосавшегося препарата. **Несколько медленнее (в среднем через 5-11 часов) абсорбируются ретардированные формы транквилизаторов.**
- ❌ **При внутримышечном введении большинство транквилизаторов всасываются медленнее, чем при приеме внутрь.**
- ❌ **Биоусвоение из желудочно-кишечного тракта препаратов колеблется от 50 до 90%.**

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Ø **Связывание с белками плазмы крови составляет около 90% (исключением является мепробамат, который практически не связывается с белками крови).**
- Ø **Из-за высокого сродства к белкам плазмы транквилизаторы практически не диализируются, и даже выраженная гипоальбуминемия приводит к существенному возрастанию свободной фракции лекарственных веществ в крови, что с одной стороны ускоряет элиминацию, а с другой - усиливает их эффекты.**

Фармакокинетика бензодиазепинов

- Ø Свободная фракция препаратов легко проникает в разные ткани и жидкости, например, их концентрация в ликворе приблизительно равна концентрации свободного препарата в крови.
- Ø Процесс дальнейшего перераспределения иногда в большей степени определяет продолжительность психотропных эффектов, чем скорость биотрансформации.
- Ø Транквилизаторы проходят через плацентарный барьер и секретируются с грудным молоком.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- ❌ Биотрансформация большинства препаратов осуществляется главным образом в печени в 3 этапа под влиянием различных ферментных систем.
- ❌ На первых двух этапах образуются, как правило, активные метаболиты, а третий связан с инактивацией.
- ❌ В процессе биохимического превращения у многих препаратов образуются одинаковые промежуточные соединения, некоторые из них высоко активны и имеют другие фармакокинетические характеристики по сравнению с исходным препаратом.
- ❌ Например, период полуэлиминации хлордиазепоксида (элениума) равен 10 часам, диазепама (седуксена) — 20-50 часам; оба препарата имеют общий активный метаболит дезметилдиазепам (нордиазепам), период полуэлиминации которого равен 96 часам и в равновесном состоянии концентрация дезметилдиазепама может превышать концентрацию первоначально принятого препарата.
- ❌ Этим объясняется часто наблюдаемый эффект последствия при прекращении продолжительного приема некоторых препаратов.

Показания к применению.

- ❌ Ситуационные тревожные состояния (пугающая медицинская или стоматологическая процедура, болезнь в семье или другая трагедия);
- ❌ Пограничные состояния (невроз, истерия, obsessions, фобии, ипохондрия, телесные сенсации типа анестезии или гиперестезии);
- ❌ Психопатологические расстройства (паническая атака, агорафобия, посттравматический стресс);
- ❌ Приступы сильной тревоги при шизофрении, деперсонализации, тревожно-депрессивном синдроме, назначении высоких доз антидепрессантов с психостимулирующим эффектом;



Показания к применению.

- Ø Терапевтические заболевания с психоэмоциональными нарушениями (стенокардия, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, язвенная болезнь, бронхиальная астма, климактерический синдром);
- Ø Седативные транквилизаторы нашли применение для терапии бессонницы, спастичности скелетных мышц, купирования эпилептического статуса и судорог другого происхождения, абстинентного синдрома, премедикации, потенцированного наркоза, атаралгезии;
- Ø Дневные транквилизаторы используют при неврозе с явлениями тревоги, апатии и пониженной активности, а также при стрессе у здоровых людей.

Противопоказания

- ❌ Индивидуальная непереносимость или повышенная чувствительность к бензодиазепинам
- ❌ Миастения
- ❌ Атаксия (нарушение координации движений)
- ❌ Порфирия
- ❌ Глаукома
- ❌ Декомпенсированная сердечная и легочная недостаточность
- ❌ Злоупотребление алкоголем
- ❌ Тяжелые нарушения функции печени и почек
- ❌ Первый триместр беременности
- ❌ Грудное вскармливание
- ❌ Наблюдается потенцирование эффекта при совместном применении с препаратами угнетающими ЦНС, ингибиторами MAO и алкоголем.



Побочные эффекты

- ❌ **Употребление транквилизаторов** вышло из-под контроля врачей и приняло угрожающие размеры, мотивированные не столько медицинскими, сколько социальными причинами.
- ❌ **Депрессия, утрата способности к физиологической адаптации, психологическая зависимость, бессонница, пристрастие - цена, которую платит человек за увлечение транквилизаторами.**

Нежелательные побочные эффекты:

- Ø Длительно действующие бензодиазепины могут вызывать дневную сонливость, слабость, и др. явления **гиперседации**.
- Ø Длительный $T_{1/2}$ активных метаболитов способствует развитию **кумуляции** – ослабление концентрации внимания, трудности при запоминании новой информации, забывчивость, пониженный уровень бодрствования, спутанность сознания
- Ø Даже небольшие дозы транквилизаторов вызывают легкие нарушения некоторых интеллектуальных функций и психомоторных навыков – **феномен «поведенческой токсичности»** - опасно вождение автомобиля и совместное употребление даже малых доз алкоголя



Нежелательные побочные эффекты:

- ❌ Парадоксальные реакции: усиление ажитации и агрессивных тенденций, нарушение сна
- ❌ При в/в введении диазепама больным с хр.бронхитом или эмфиземой легких, у них снижается чувствительность дыхательного центра к содержанию углекислого газа в крови
- ❌ Коротко действующие бензодиазепины могут вызывать кратковременные периоды антероградной амнезии
- ❌ Другие побочные эффекты: мышечная гипотония, слабость, атаксия, головокружение, головная боль, тошнота, боли в животе, запоры, дизартрия, увеличение массы тела, кожные высыпания, недержание мочи и кала, нарушение половой функции, агранулоцитоз, обострение глаукомы

Особые указания (в связи с побочными эффектами):

- ❌ Риск злоупотребления (достаточно большое количество суицидных попыток отравления БЗД, в том числе с летальным исходом);
- ❌ Синдром отмены (возвращение симптоматики тревожного расстройства в более тяжелой форме), как показатель физической зависимости;
- ❌ При внезапной отмене препаратов БЗД, после длительного применения, возможны тремор, беспокойство, возбуждение, судороги. Доза БЗД уменьшается постепенно.
- ❌ Парентеральное введение БЗД угнетает дыхательный центр, особенно в комбинации с нейролептиками, антидепрессантами, снотворными и анестезирующими средствами.

Побочные эффекты

- Ø Аллергия, фотосенсибилизация, нарушение сексуальной функции, менструального цикла, аккомодации.
- Ø Существенным недостатком транквилизаторов является сравнительно быстрое (через 1-2 мес) развитие толерантности к основному анксиолитическому действию.
- Ø По рекомендациям ВОЗ курс терапии бензодиазепинами не должен превышать двух недель.

Побочные эффекты

- Ø Многие транквилизаторы обладают *тератогенным эффектом* — вызывают расщелины губы, неба, угнетение дыхания и артериальную гипотензию у плода.
- Ø Транквилизаторы отличаются большой широтой терапевтического действия и подобно снотворным средствам группы бензодиазепина редко вызывают острое отравление с летальным исходом.
- Ø При применении транквилизаторов в течение 6 мес. появляется серьезная опасность *психической и физической зависимости*, развивается привыкание. Наиболее часто и быстро (в течение 1 месяца) она развивается при использовании алпразолама, клобазама, мезапама, мепротана, грандаксина, триоксазина, эстазолама, лоразепама.

Особая опасность – развитие психической и физической зависимости!!!

Ø Чаще других зависимость вызывают:

- ü Мепробамат
- ü Хлордиазепоксид
- ü Диазепам
- ü Короткодействующие бензодиазепины

Ø Риск возрастает:

- ü У лиц, склонных к злоупотреблению алкоголя или наркотиками в анамнезе
- ü У больных с расстройством личности (психопатией)
- ü При самопроизвольном повышении дозировок
- ü При непрерывном применении препаратов в течение 2 мес и дольше

Побочные эффекты

- Ø *Наркомания характеризуется* стремлением к приему не определенного средства, а любого препарата группы транквилизаторов, дозы транквилизатора не превосходят обычные терапевтические дозы, сохраняется возможность приема препарата «по необходимости», отсутствуют выраженные поведенческие и социальные последствия.
- Ø Зависимость от транквилизаторов чаще возникает у людей, у которых предстоящая отмена препарата вызывает опасения ухудшения состояния, страх приводит к появлению соматических симптомов тревоги, транквилизаторы представляются как единственный путь контроля вегетативного возбуждения, другие стратегии преодоления стресса отсутствуют, структура личности сфокусирована на телесных симптомах.
- Ø В этой группе лиц отмена транквилизатора сопровождается абстинентным синдромом вследствие гипofункции ГАМК-ергической системы.

Побочные эффекты

Абстинентный синдром

- Ø *В легких случаях его симптомы -* раздражительность, тревога, психомоторное возбуждение, бессонница, кошмарные сновидения, головокружение, снижение аппетита.
- Ø *В тяжелых случаях, как правило, связанных с отменой средств короткого действия, возникают* повышенная чувствительность к звукам и свету, бред, галлюцинации, паника, мышечное напряжение, тремор, судороги. Абстинентный синдром иногда трудно дифференцировать с возвратом невротического состояния.

Передозировка транквилизаторов

- Ø Резкая заторможенность
- Ø Глубокий сон до 2 сут
- Ø Дизартрия
- Ø Ригидность
- Ø Клонические подергивания конечностей

NB!

Передозировка бензодиазепинов
(например, с суицидальной целью)
менее опасна для жизни, чем острая интоксикация другими
психотропными средствами

Взаимодействие

- Ø Транквилизаторы усиливают эффекты препаратов, угнетающих центральную нервную систему, а также антигипертензивных средств
- Ø Индукторы печеночных ферментов (фенобарбитал, спиронолактон и др) стимулируют биотрансформацию транквилизаторов. И наоборот, такие препараты как циметидин, оральные контрацептивы, этанол ее ингибируют.
- Ø Сами транквилизаторы (за исключением мепробамата) не оказывают практически значимого влияния на синтез печеночных микросомальных ферментов, поэтому их длительный прием не ускоряет превращение других соединений, а также и своего собственного.

- Ø **СИБАЗОН** (Sibazonum; в табл. по 0,005; в амп. 0,5% раствор по 2 мл);
- Ø **ФЕНАЗЕПАМ** (табл. по 2,5 мг, 0,0005, 0,001) – по силе анксиолитического действия и длительности эффекта превосходит другие препараты. По действию близок к нейролептикам. Снижение его в плазме крови на 50% происходит через 24-72 часа (1-3 дня). Назначается при очень тяжелых неврозах, что приближает его к нейролептикам.
- Ø **МЕЗАПАМ** (табл. 0,01) - "дневной" транквилизатор, меньше нарушающий работоспособность в течение дня

Сравнительная характеристика

❌ Феназепам -
самый активный
(эталонный) БДЗ по
всем
фармакологически
м эффектам



❌ Диазепам - обладает примерно
такой же центральной
миорелаксирующей и
противосудорожной
активностью;
❌ обладает менее выраженным
(но значимым анксиолитическим
действием);
❌ умеренно выражено гипно-
седативное действие.



Сравнительная характеристика

Ø Хлордиазепоксид - обладает примерно таким же анксиолитическим эффектом,
Ø более выраженным седативным действием,
Ø менее выраженным противосудорожным и центральным миорелаксирующим действием

Ø Нозепам - менее выражены все фармакологические эффекты



Сравнительная характеристика

✗ Алпразолам - более
выражено
анксиолитическое
действие, менее
выражены все
остальные эффекты

✗ Медазепам - умеренно
выраженное
анксиолитическое
действие, сопоставимое
седативное и центральное
миорелаксирующее
действие,

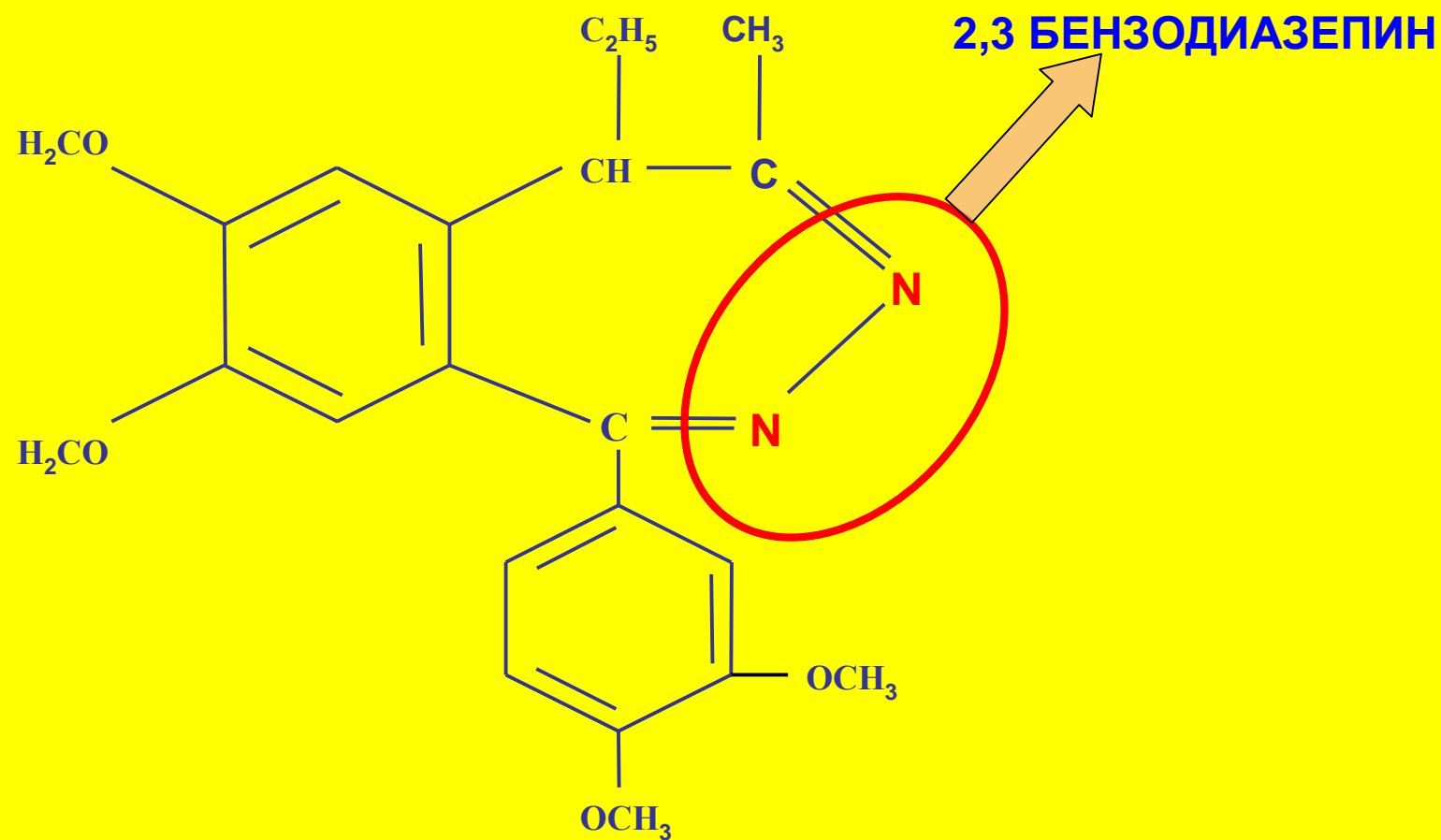
✗ отсутствует снотворное и
противосудорожное
действие.



Тофизопам (грандаксин) – атипичный бензодиазепин

- Ø *Селективный анксиолитик*: Эффективно устраняет тревогу, страх, эмоциональное напряжение без седации и миорелаксации
- Ø *Вегетокорректор*: Устраняет различные формы вегетативных нарушений – изменение ЧСС, тремор, головокружение, чувство удушья, желудочно-кишечные расстройства и гормональные дисфункции
- Ø *Стресспротектор*: Предотвращает развитие психосоматических заболеваний

Тофизопам (грандаксин) – атипичный бензодиазепин



Тофизопам (грандаксин) – атипичный бензодиазепин

Ø Избирательно связывается с ω_2 – бензодиазепиновыми рецепторами, ответственными только за анксиолитический (противотревожный) эффект – не вызывает седации и сонливости;

Ø Действует только на центральные бензодиазепиновые рецепторы, не действуя на рецепторы спинного мозга – отсутствует миорелаксирующий эффект;

Ø Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов;

Ø Период полувыведения 6-8 часов;

Ø Отсутствует кумуляция и «поведенческая токсичность»;

Ø Не оказывает кардиотоксического действия.

Гидроксизин (атаракс)

- Ø Является H1-гистаминоблокатором.
- Ø Характерно выраженное седативное действие и умеренная анксиолитическая активность.
- Ø Обладает антихолинергическим, антигистаминным, спазмолитическим, бронхорасширяющим и противорвотным действием.
- Ø Устраняет зуд у больных крапивницей, экземой, дерматитом.
- Ø Не вызывает привыкания, синдрома отмены.

Гидроксизин (атаракс)

Ø **Фармакокинетика.**

Ø **Быстро всасывается из ЖКТ, создает пик концентрации в плазме крови примерно через 2 часа. Больше концентрируется в тканях, чем в плазме. Проникает через ГЭБ и плаценту. Метаболизируется в печени, активный метаболит – цетиризин (45%) является выраженным H₁-гистаминоблокатором. Выводится через почки в виде метаболитов. Период полувыведения у взрослых составляет около 20 часов.**

Ø **Антигистаминный эффект проявляется примерно через час после приема, седативный – через 5-10 минут после приема жидких форм и 30-45 минут после приема таблеток.**

Гидроксизин (атаракс)

- Ø **Используется** как анксиолитик при тревожных расстройствах, а также вегетокорректор при психосоматических заболеваниях, в дерматологии, абстиненциях различного генеза, климактерических расстройствах.
- Ø В качестве седативного средства при премедикации.
- Ø Симптоматическая терапия зуда.
- Ø В настоящее время накоплен небольшой опыт купирования атараксом как тревожных состояний и делириозных расстройств в геронтологии, так и металкогольных психозов.

Гидроксизин (атаракс)

q Побочные эффекты.

Ø Связаны с угнетением ЦНС или парадоксальным стимулирующим эффектом, антихолинергической активностью или реакцией гиперчувствительности.

q Противопоказания.

Ø Гиперчувствительность.

Ø Порфирия.

Ø Не рекомендуется при беременности, родах, грудном вскармливании.

Гидроксизин (атаракс)

q Лекарственные взаимодействия.

- Ø Потенцирует действие препаратов, угнетающих ЦНС (наркотических анальгетиков, барбитуратов, транквилизаторов, снотворных, алкоголя).
- Ø Избегать совместного применения с ингибиторами МАО и холиноблокаторами.
- Ø Препятствует прессорному эффекту адреналина, противосудорожной активности фенитоина и действию бетагистина и антихолинэстеразных средств.
- Ø Снижает побочные эффекты на ЖКТ теофиллина и β 2-агонистов.

Гидроксизин (атаракс)

q **Способ применения.**

Ø **Препарат назначается в виде таблеток по 25 мг, сиропа или вводится внутримышечно (раствор для инъекций в ампулах по 2 мл).**

Агонисты серотониновых рецепторов - буспирон

- Ø Буспирон через неделю курсового применения снижает симптомы тревоги как психотического, так и невротического уровней, не оказывает седативное действие и не вызывает лекарственную зависимость.
- Ø Является препаратом выбора при обсессивно-компульсивных расстройствах.
- Ø Обладает достаточно выраженной анксиолитической активностью (близкой к таковой диазепама).
- Ø Эффект при его применении развивается медленно (1-2 нед.).
- Ø У препарата отсутствует *противосудорожное и мышечнорасслабляющее действие.*

Агонисты серотониновых рецепторов - буспирон

Фармакокинетика

- Ø Всасывается из желудочно-кишечного тракта хорошо, но большая часть инактивируется в печени (биодоступность соответствует примерно 4%).
- Ø В значительной степени (95%) буспирон связывается с белками плазмы.
- Ø Снижение содержания буспирона в плазме крови на 50% происходит в течение 4 - 8 ч.
- Ø Интенсивно метаболизируется в печени (более 90%). Выделяются метаболиты почками.

Из побочных эффектов

- Ø По имеющимся данным, у буспирона мало выражена способность вызывать привыкание и лекарственную зависимость.
- Ø Редко нервозность, головокружение, головная боль, парестезии, тошнота, диарея.

Специфический антагонист бензодиазепинов

- ❌ Специфическим антагонистом бензодиазепинов является *флумазенил (анексат)*. Он блокирует бензодиазепиновые рецепторы и устраняет полностью или уменьшает выраженность большинства центральных эффектов бензодиазепиновых анксиолитиков.
- ❌ Обычно флумазенил используют для устранения остаточных эффектов действия бензодиазепинов (например, при их применении в хирургической практике или при диагностических процедурах), а также при их передозировке или остром отравлении.
- ❌ Вводят препарат обычно внутривенно, так как при приеме внутрь большая часть его метаболизируется при первом прохождении через печеночный барьер.
- ❌ Действует флумазенил кратковременно — 30- 60 мин, поэтому при необходимости его вводят повторно.

Типичные ошибки при применении транквилизаторов

- ❌ Ситуация с неадекватным и порой безграмотным применением транквилизаторов, очень злободневна. Бесконтрольное использование БЗД, в частности отечественного препарата феназепама заставляет напомнить, что этот препарат является одним из самых сильных по анксиолитическому эффекту (по силе не уступает некоторым нейролептикам), при этом приводит к настолько же выраженным последствиям. Таким образом наличие этого препарата, как и других БЗД, в свободной продаже и, особенно, в домашней аптечке и на всякий случай, недопустимо.
- ❌ Подобная ситуация сложилась и с другими препаратами (бесконтрольное и длительное лечение радедормом, элениумом и др. препаратами практически всегда приводит к малокурабельным формам бессонницы). Следует обратить внимание и на не совсем понятный ажиотаж вокруг довольно старого и достаточно слабого по эффектам тофизопама (грандаксина), не следует забывать, что этот препарат остается БЗД со всеми свойственными им минусами.

Типичные ошибки при применении транквилизаторов

- ❌ Тревога является всего лишь симптомом, подчас крайне невыносимым для наших пациентов, которая может сопутствовать более сложным состояниям, например депрессии, адекватно оценить которые может только психиатр или психотерапевт (естественно, с психиатрическим образованием).
- ❌ Необходимо еще раз акцентировать крайнюю осторожность в терапии тревожных расстройств у пожилых, сосудистых больных, у которых терапия БЗД-препаратами часто приводит к плачевным последствиям. Не следует забывать и о терапии различных абстиненций, грамотность которой может обеспечить только профессиональный нарколог.

Фармакологические особенности транквилизаторов

Препарат	Коммерческие названия	Пути введения	T _{1/2}	Особенности действия
ХЛОРДИАЗЕ-ПОКСИД	ХЛОЗЕПИД НАПОТОН ЭЛЕНИУМ	Внутрь, в/м, в/в	7 - 30	Оказывает анальгетическое, противоаритмическое и противогипоксическое действие, повышает аппетит, снижает тонус матки
ДИАЗЕПАМ	СИБАЗОН РЕЛАНИУМ СЕДУКСЕН	Внутрь, в/м, в/в, ректально	48 (20 - 50)	Повышает порог болевой чувствительности, снижает АД, расширяет коронарные сосуды, оказывает противогипоксическое действие
ФЕНАЗЕПАМ		Внутрь, в/м, в/в	10 - 18	Обладает самым сильным седативным эффектом, по выраженности противотревожного действия не уступает нейролептикам, выражен снотворный эффект

Фармакологические особенности транквилизаторов

Препарат	Коммерческие названия	Пути введения	T _{1/2}	Особенности действия
МЕДАЗЕПАМ	НОБРИТЕМ РУДОТЕЛЬ МЕЗАПАМ	Внутрь	20—176	При бронхолегочных заболеваниях усиливает альвеолярную гиповентиляцию. Антидепрессивное, холиноблокирующее действие
ТОФИЗОПАМ	ГРАНДАКСИН	Внутрь	6—8	Оказывает наиболее выраженное активирующее действие, расширяет коронарные сосуды. Антидепрессивное действие. Не обладает противосудорожным и миорелаксивным действием
ТРИОКСАЗИН	ТРИМЕТОЗИН	Внутрь		Умеренное транквилизирующее действие, сочетающееся с активацией, некоторым повышением настроения без сонливости и интеллектуальной заторможенности
ГИДРОКСИ-ЗИН	АТАРАКС	Внутрь в/м, в/в		Хорошее антиневротическое, вегетостабилизирующее и выраженное седативное действие. Оказывает противорвотное, антигистаминное и холиноблокирующее действие

СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

I. ПРЕПАРАТЫ РАСТЕНИЙ (Настои, настойки, экстракты)

- Ø Валериана
- Ø Пустырник
- Ø Мята
- Ø «Ново-пассит» (трава пассифлоры)

II. БРОМИДЫ

- Ø Натрия бромид
- Ø Калия бромид
- Ø Широко применяли в прошлом. При длительном приеме возможны побочные явления «бромизм» (насморк, кашель, конъюнктивит, ослабление памяти, сыпь)

III. СНОТВОРНЫЕ в малых дозах (1/5 от снотворной)

- Ø Фенобарбитал

IV. КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- Ø Корвалол (содержит: этиловый эфир бромизовалериановой кислоты, фенобарбитал, масло мяты перечной).
- Ø Валокормид (содержит: настойки валерианы, ландыша и красавки, натрия бромид, ментол).
- Ø Микстура Кватера (настой валерианы+настой мяты+натрия бромид+магния сульфат+амидопирин+кофеин).

Действие седативных характеризуется:

- Ø Снижением общего уровня возбудимости мозга;
- Ø Снижением всех видов активности;
- Ø Снижением беспокойства, раздражительности;
- Ø Препараты уменьшают двигательную и эмоциональную реакцию на окружающее воздействие.
- Ø Нет специфического противотревожного действия.

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ



✗ Эти средства оказывают недифференцированное успокаивающее действие, снижают возбуждение ЦНС и её реактивность в отношении постоянно действующих раздражителей повседневной жизни, снижают темп мышления.

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ



- Ø Седативное действие обусловлено комплексом биологически-активных компонентов растительного происхождения (эфирные масла и алкалоиды).
- Ø За счет изовалериановой кислоты (в зависимости от препарата) ЛС усиливают процесс торможения или понижают процесс возбуждения.

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Другие эффекты:

Ø1) слабо выраженное снотворное действие

Ø2) слабое спазмолитическое действие

Показания:

Ø1) слабо выраженные невротические расстройства (вегетоневрозы)

Ø2) слабо выраженные инсомнические расстройства



БРОМИДЫ



Ø Впервые применены в 1857 году.

Ø Механизм действия рассматривается в соответствии с концепцией И.П.Павлова, который впервые доказал, что бромиды усиливают процессы торможения и предложил использовать их для лечения неврозов.

Ø Итак, бромиды усиливают процессы торможения в ЦНС, приводя их в соответствие с процессами возбуждения (на фоне исходного усиления последних).

Ø Эффективность действия бромидов существенно зависит от конституциональных особенностей личности ("слабый тип" личности нуждается в меньших дозах, чем "сильный тип").

БРОМИДЫ



Другие действия:

- Ø слабо выраженное снотворное действие
- Ø слабо выраженное противоэпилептическое действие
- Ø потенцирование действия других средств, угнетающих ЦНС

Показания:

- Ø1) слабо выраженные невротические расстройства
- Ø2) слабо выраженные инсомнические расстройства

БРОМИДЫ



Нежелательные побочные действия:

❌ При длительном применении развивается материальная кумуляция бромидов с развитием картины хронического отравления - бромизма.

❌ Клиника бромизма связана с резким угнетением ЦНС, когнитивно-мнестическим дефицитом, тремором, диспепсией, нарушением пищеварения, поносами, кашлем, насморком, появлением зудящих высыпаний на коже и слизистых оболочках.

❌ Лечение бромизма - отмена бромидов, обильное питье NaCl-содержащих жидкостей, применение мочегонных, частые ванны.

❌ Противопоказания: Патология почек

A pair of large, golden hands, resembling a giant's, are cupped together in the center of the frame. Inside the palms, a small, glowing human figure stands on a bright, circular light source. The background is a deep blue, starry night sky with a soft, ethereal glow around the hands. The hands are positioned as if holding something precious and fragile.

**Человек физиологически существо реальное,
а психологически фантастическое...**

Как личность, он исполнен загадок и неопределенностей

ГОРЬКИЙ Алексей Максимович