

# ЛЕКЦИЯ 21

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА  
(НЕЙРОЛЕПТИКИ)

АНКСИОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА  
(ТРАНквилизаторы)

- **Разряд** – лекарственные средства, действующие на центральную нервную систему
- **Класс** – психотропные лекарственные средства
- **Группы (классификация ВОЗ, 1969 и Delay, 1976):**
  - – антипсихотические средства (нейролептики)
  - – анксиолитические средства (транквилизаторы)
  - – антидепрессанты
  - – нормотимические средства (соли лития)
  - – психостимуляторы
  - – ноотропные средства
  - – психодислептики (галлюциногены)

*Психотропные средства* (греч. psyche – душа, дух, сознание, tropos – направление) избирательно регулируют такие психические функции как эмоции, мышление, память, мотивацию поведения, психомоторную активность.

Препараты этой группы нашли применение для лечения психозов, депрессии, невроза, психического недоразвития и др. У психически здоровых людей они могут применяться для уменьшения тревоги и эмоционального напряжения, повышения физической и умственной работоспособности.

По данным ВОЗ, шизофрения наблюдается у 0,5% населения, депрессия – у 5%, невроз и психопатия – у 5-15%, алкоголизм – у 3-5%.

Антипсихотические средства (нейролептики) – лекарственные средства, способные устранять *продуктивную симптоматику психозов*: расстройство мышления (бред), восприятия (слуховые, зрительные галлюцинации и т.п.), неадекватную двигательную активность (психомоторное возбуждение).

Психозы, являясь признаком ряда заболеваний головного мозга, наиболее часто развиваются у больных шизофренией.

**Шизофрения** (с греч. означает расщепление души: шизо – расщепляю, френ – душа) – хроническое психическое заболевание, характеризующееся потерей связи с реальностью, галлюцинациями, бредом, нарушениями мышления и жизнедеятельности человека в профессиональной и социальной сферах.

При шизофрении наряду с позитивными (продуктивными) симптомами присутствуют *негативные (дефицитарные) симптомы*: эмоциональная индифферентность, бедность речи, ангедония (снижение способности испытывать удовольствие) и ассоциальность (отсутствие интереса к общению с людьми).

# НЕЙРОМЕДИАТОРЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧЕ В ЦНС

## 1. Моноамины

- катехоламины (дофамин, норадреналин)
- серотонин

## 2. Ацетилхолин

## 3. Аминокислоты:

- тормозные (ГАМК, глицин)
- возбуждающие (L-глутамат, L-аспартат)

## 4. Пептиды

- энкефалины
- эндорфины
- субстанция Р
- холецистокинин и др.

## 5. Гистамин и др.

# Теории возникновения шизофрении

- Биохимическая теория – наиболее обоснованная. На первых этапах развития психофармакологии преобладала «дофаминовая теория», предполагающая развитие гиперактивности дофаминергических структур головного мозга, представленных  $D_1 - D_5$  – рецепторами. Считают, что из них наиболее важную роль в развитии психоза играют  $D_2$  – и  $D_4$  – рецепторы мезолимбической системы.

В последнее время активно изучается роль центральных серотонинергических структур в развитии психотических реакций и реципрокные отношения этих структур с дофаминергической системой головного мозга.

# ЛОКАЛИЗАЦИЯ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- **Локализация действия:** ЦНС (мезолимбическая система или мезолимбический путь, мезокортикальная система)
- **Механизм антипсихотического действия:**
  - блокада центральных дофаминовых  $D_2$  – и  $D_4$  – рецепторов;
  - блокада центральных серотонинергических  $5-HT_2$  - рецепторов;
  - блокада центральных  $\alpha_1$ -адренорецепторов;
  - блокада центральных М-холинорецепторов
  - блокада центральных гистаминовых  $H_1$  – рецепторов

# ГРУППА – НЕЙРОЛЕПТИКИ

## Подгруппы:

- 1. Типичные нейролептики** (вызывают выраженную нейролепсию и, соответственно, побочные эффекты в виде экстрапирамидных нарушений):
  - производные фенотиазина
  - производные бутирофенона
  - производные тioxантена
- 2. «Атипичные» нейролептики** (не вызывают нейролепсию):
  - производные дибензодиазепина
  - производные бензизоксазола

# ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИЗИНА

## 1. АЛИФАТИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

Хлопромазина гидрохлорид

Аминазин

Левомепромазин

Тизерцин

## 2. ПИПЕРАЗИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

Перфеназина гидрохлорид

Этаперазин

Трифлуоперазина гидрохлорид

Трифтазин

Флуфеназина гидрохлорид

Фторфеназин, Модитен

Флуфеназин-деканоат

Модитен-депо

## 3. ПИПЕРИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

Тиоридазин

Сонапакс

# ПРОИЗВОДНЫЕ БУТИРОФЕНОНА, ТИОКСАНТЕНА, «АТИПИЧНЫЕ» НЕЙРОЛЕПТИКИ

ПРОИЗВОДНЫЕ БУТИРОФЕНОНА	
Галоперидол	Галдол
Дроперидол	
ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОКСАНТЕНА	
Хлорпротиксен	Труксал
«АТИПИЧНЫЕ» НЕЙРОЛЕПТИКИ	
Клозапин (производное дибензодиазепина)	Азалептин
Рisperидон (производное бензизоксазола)	Рисполепт

# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ХЛОРПРОМАЗИНА И ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИКЕ

## Фармакологические эффекты:

- антипсихотическое действие (устранение бреда, галлюцинаций)
- психоседативное действие (успокоение, устранение аффективных реакций, понижение двигательной активности)
- анксиолитическое действие (снижение страха, тревоги, беспокойства, психической напряженности)
- потенцирующее действие (при совместном назначении усиливает действие средств, угнетающих ЦНС: наркотических, снотворных и др.)
- центральное мышечно-расслабляющее действие
- противорвотное действие
- гипотермическое действие
- влияние на секрецию гормонов гипофиза
- $\alpha_1$ -адреноблокирующее действие
- М-холиноблокирующее действие

## Показания для назначения:

- шизофрения (лечение)
- психозы различного генеза (на фоне шизофрении, алкогольные, старческие (синильные), при отравлении ЛС)
- предупреждение и купирование рвоты (при проведении лучевой и/или химиотерапии, при лучевой болезни, рвота беременных, при болезни Меньера)
- успокоение икоты
- для достижения искусственной гипотермии (в том числе с физическим охлаждением)
- в дерматологии (зудящие дерматозы и др.)

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ХЛОРПРОМАЗИНА

- Неврологические:
  - лекарственный паркинсонизм (двигательная заторможенность, ригидность, тремор, маскообразное лицо, неуверенная походка) и др.
  - нейролептический злокачественный синдром (повышение тонуса скелетных мышц, гипертермия, нестабильное АД, миоглобинемия; летальность 10%)
  - острая дистония
  - акатизия (двигательное беспокойство, потребность в постоянном движении)
  - поздняя дискинезия
- Расстройство менструального цикла, галакторея, гинекомастия, импотенция связаны с повышением уровня пролактина и снижением продукции гонадотропных гормонов)
- Ортостатическая гипотензия
- Развитие атропиноподобных эффектов
- Местнораздражающее действие
- Фотосенсибилизация

# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПИПЕРАЗИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИАЗИНА И ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИКЕ

## Фармакологические эффекты:

- оказывают сильное антипсихотическое действие, не вызывая нейролептический синдром
- мощное противорвотное действие (этаперазин, трифтазин)
- слабый седативный эффект
- слабый потенцирующий эффект
- слабый гипотермический эффект
- слабый  $\alpha_1$ -адреноблокирующий эффект
- отсутствуют или слабо выражены холиноблокирующий и гистаминоблокирующий эффекты
- паркинсонизм и другие нарушения в двигательной сфере протекают в более тяжелой форме

## Показания для назначения:

- лечение шизофрении
- лечение других психических заболеваний, протекающих с бредом и галлюцинациями
- неукротимая рвота
- неукротимая икота

# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПИПЕРИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИАЗИНА И ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИКЕ

## Фармакологические эффекты:

- умеренная (по сравнению с хлорпромазином) антипсихотическая активность и менее выражены экстрапирамидные нарушения
- умеренный седативный эффект
- потенцирующий эффект
- холиноблокирующий эффект
- умеренное стимулирующее и антидепрессивное действие

## Показания для назначения:

- лечение шизофрении (особенно у детей и лиц пожилого возраста)
- невроты и невротоподобные состояния

# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОИЗВОДНЫХ БУТИРОФЕНОНА И ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИКЕ

## Фармакологические эффекты:

- оказывают в 50-100 раз более сильное, чем производные фенотиазина, антипсихотическое действие ( как следствие выражены экстрапирамидные нарушения)
- седативный эффект
- противорвотный эффект
- потенцирующий эффект
- выраженный центральный и слабый периферический  $\alpha_1$ -адреноблокирующий эффект
- отсутствуют холиноблокирующий и гистаминоблокирующий эффекты

## Показания для назначения:

- психозы различного генеза
- предупреждение и купирование рвоты различного генеза
- для проведения нейролептаналгезии (дроперидол)

# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОИЗВОДНЫХ ТИОКСАНТЕНА И ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИКЕ

## Фармакологические эффекты:

- оказывает антипсихотическое действие, но слабее, чем хлорпромазин
- седативный эффект
- противорвотный эффект
- потенцирующий эффект
- $\alpha_1$ -адреноблокирующий эффект
- относительно сильный холиноблокирующий эффект
- практически не вызывает экстрапирамидные нарушения
- **слабая антидепрессивная активность**

## Показания для назначения:

- лечение шизофрении
- психозы различного генеза
- предупреждение и купирование рвоты различного генеза
- невроты и невротоподобные состояния
- бессонница
- в дерматологии (зудящие дерматозы и др.)

# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КЛОЗАПИНА И ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИКЕ

Фармакологические эффекты:

- антипсихотическое действие
- седативный эффект
- $\alpha_1$ -адреноблокирующий эффект
- М-холиноблокирующий эффект
- реже, чем другие атипичные нейролептики, вызывает экстрапирамидные нарушения

Показания для назначения:

- лечение шизофрении

# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ РИСПЕРИДОНА И ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИКЕ

## Фармакологические эффекты:

- антипсихотическое действие
- седативный эффект
- $\alpha_1$ -адреноблокирующий эффект
- гистаминоблокирующий эффект
- чаще, чем другие атипичные нейролептики, вызывает экстрапирамидные нарушения

## Показания для назначения:

- лечение резистентных форм шизофрении, в том числе резистентных к терапии галоперидолом

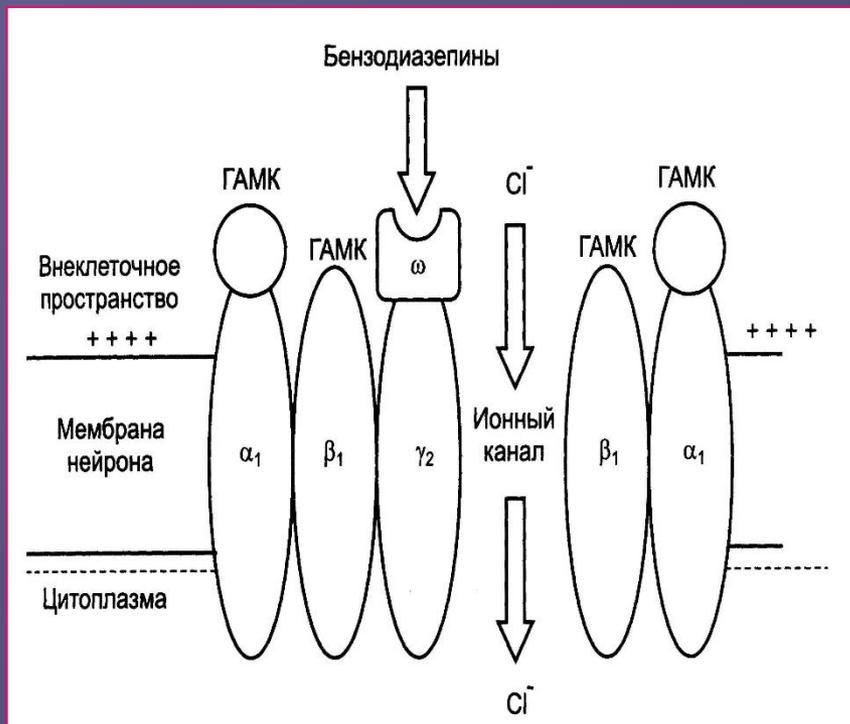
# КЛИНИКА ОТРАВЛЕНИЯ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ

- Наиболее часты отравления хлорпромазином. Прием 3—4 г препарата приводит к тяжелому отравлению. Летальные исходы редки. Пиперазиновые фенотиазины (фторфеназин, перфеназин, трифторперазин) обладают более сильным действием и вызывают отравление в меньших дозах. Часты случайные отравления у детей.
- Клиническая картина зависит от типа нейролептика.
- а. Алифатические и пиперидиновые фенотиазины, тиоксантены оказывают тормозящее действие на ЦНС. Большие дозы вызывают угнетение сознания вплоть до комы. Возможны эпилептические припадки. Поскольку нейролептики влияют на терморегуляцию, возможна как гипо-, так и гипертермия. Блокада М-холинорецепторов, альфа-адренорецепторов, дофаминовых рецепторов приводит к тахикардии, задержке мочи, парезу кишечника, артериальной гипотонии. Нарушения ритма сердца от минимальных до угрожающих жизни.
- б. Пиперазиновые фенотиазины, бутирофеноны могут вызывать возбуждение ЦНС: психомоторное возбуждение, спутанность сознания и делирий, повышение мышечного тонуса и мышечные спазмы, судорожные подергивания мышц, гиперрефлексию, эпилептические припадки. Двигательные расстройства могут протекать по типу лекарственной дистонии. Препараты этих групп тоже могут вызвать нарушение терморегуляции, функций вегетативной нервной системы, ритма сердца.

## МЕРЫ ПОМОЩИ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ

- Большинство фенотиазинов (кроме, возможно, мезоридазина и тиоридазина) и некоторые другие нейролептики обладают противорвотным действием. Поэтому рвоту часто вызвать не удастся, и тратить время на это не следует. Необходимо как можно быстрее промыть желудок.
- У всех больных налаживают мониторинг ЭКГ, поскольку возможны нарушения ритма сердца. Лечение этих нарушений проводят по общим принципам.
- При артериальной гипотонии проводят инфузионную терапию. Из вазопрессорных средств можно применять только альфа-адреностимуляторы (норадреналин). Катехоламины, стимулирующие бета-адренорецепторы (изопреналин, адреналин), могут еще больше снизить АД.
- При дистонии вводят дифенгидрамин в/в со скоростью 25 мг/мин, максимальная доза — 100 мг.
- Лечение гипо- и гипертермии симптоматическое.
- Форсированный диурез и диализ малоэффективны.

# ГРУППА – АНКСИОЛИТИКИ (ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ)



- **Анксиолитики** – лекарственные средства, которые уменьшают выраженность тревоги и страха, устраняют беспокойство, эмоциональную напряженность.
- **Локализация действия** – ЦНС (лимбическая система, ретикулярная формация).
- **Механизм действия (производных бензодиазепинов)** – при стимуляции бензодиазепиновых рецепторов наблюдается аллостерическая активация  $\text{GABA}_A$  – рецепторов. При этом повышается частота открывания каналов для ионов  $\text{Cl}^-$ , что увеличивает входящий ток  $\text{Cl}^-$ . Возникает гиперполяризация мембраны и угнетение нейрональной активности.

# КЛАССИФИКАЦИЯ АНКСИОЛИТИКОВ

1. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов (производные бензодиазепина):
  - а) короткого действия ( $t_{1/2} < 6$  ч)  
мидазолам (дормикум)
  - б) средней продолжительности ( $t_{1/2} < 6 - 24$  ч)  
нозепам (тазепам)  
лоразепам (лорафен)  
алпразолам (ксанакс)
  - в) длительного действия ( $t_{1/2} < 24 - 48$  ч)  
феназепам  
диазепам (сибазон, седуксен)  
хлордиазепоксид (хлозепид, элениум)
2. Агонисты серотониновых рецепторов  
буспирон (спитомин)
3. Вещества разного типа  
амизил (бенактизин)  
мебикар  
мепротан (мепробомат)  
оксилидин (бензоклидин)

# КЛАССИФИКАЦИЯ АНКСИОЛИТИКОВ

- Седативные
  - *бензодиазепины:*
    - мидазолам (дормикум)
    - нозепам (тазепам)
    - лоразепам
    - алпразолам
    - феназепам
    - дiazепам (сибазон, седуксен)
    - хлордiazепоксид (хлозепид, элениум)
  - *лекарственные средства разного типа:*
    - амизил
- «Дневные» (у них отсутствует или минимально выражен седативно-гипнотический эффект)
  - *бензодиазепины:*
    - медазепам (мезапам),
    - тофизапам (грандаксин)
  - *лекарственные средства разного типа:*
    - мебикар
    - оксилидин
    - буспирон

# ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ . ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ.

- Основные эффекты:

- анксиолитический
- седативный
- снотворный
- противосудорожный
- центральный мышечно-расслабляющий
- потенцирующий (при совместном назначении ЛС, угнетающих ЦНС)
- амнестический (в высоких дозах могут вызывать антероградную амнезию)

- Показания:

- неврозы и неврозоподобные состояния
- бессонница
- эпилептический статус (вводят препараты, предназначенные для внутривенного введения)
- симптоматические судороги
- премедикация перед проведением хирургических вмешательств
- для проведения атаралгезии

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

- сонливость
- замедленные двигательные реакции
- нарушение памяти
- слабость
- диплопия
- головная боль
- тошнота
- нарушение менструального цикла
- эректильная дисфункция
- кожные высыпания
- привыкание (при длительном приеме, порядка 6 мес.)
- лекарственная зависимость (психическая и физическая)

# ФАРМАКОДИНАМИКА БУСПИРОНА

- Основные эффекты:
  - анксиолитический

Мало выражена способность вызывать привыкание и лекарственную зависимость

- Показания:
  - неврозы и неврозоподобные состояния

# ФАРМАКОДИНАМИКА АМИЗИЛА

- Основные эффекты:
  - анксиолитический
  - снотворный
  - противосудорожный
  - потенцирующий (при совместном назначении с ЛС, угнетающими ЦНС)
  - умеренный спазмолитический
  - умеренный противогистаминный
  - умеренный антисеротониновый
  - умеренный местноанестезирующий
- Показания:
  - неврозы и неврозоподобные состояния
  - болезнь Паркинсона и другие экстрапирамидные расстройства

# КЛИНИКА ОТРАВЛЕНИЯ АНКСИОЛИТИКАМИ (БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ). МЕРЫ ПОМОЩИ.

1. Максимальные однократно принятые дозы хлордиазепоксида, описанные в литературе, — 2,25—3 г, диазепам — 1,5—2 г. Отравления одними только бензодиазепинами редко бывают смертельными.

- 2. Клиническая картина: мышечная слабость и снижение мышечного тонуса, атаксия, дизартрия, сонливость, но сознание обычно сохранено. Очень большие дозы бензодиазепинов могут вызвать кому, угнетение дыхания, артериальную гипотонию и гипотермию.

Осложнения редки (эпилептические припадки, нарушения ритма сердца).

- 3. Лечение, как правило, симптоматическое.
  - Основной способ лечения — активированный уголь внутрь (1 г/кг) и **флумазенил** — блокатор бензодиазепиновых рецепторов в/в в течение 5 мин (вводят до 1 мг препарата, по мере необходимости повторяют).
  - Форсированный диурез и гемодиализ неэффективны.