



# ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

**С.В. Иванов**



НОКЦ "Психосоматическая медицина"  
Кафедра психиатрии и психосоматики ИПО  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

ФГБНУ "Научный Центр  
Психического Здоровья"



## СРЕДСТВА ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

**АНКСИОЛИТИКИ** (транквилизаторы) / **ГИПНОТИКИ** (снотворные)

**АНТИДЕПРЕССАНТЫ**

**АНТИПСИХОТИКИ**

**СТИМУЛЯТОРЫ / АНТИАСТЕНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

**НОРМОТИМИКИ** (стабилизаторы настроения)

# АНКСИОЛИТИКИ / ГИПНОТИКИ



**ПРОИЗВОДНЫЕ  
БЕНЗОДИАЗЕПИНА**



**ДРУГИХ  
ГРУПП**



# **ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ – ИСТОРИЯ АНКСИОЛИТИКИ / ГИПНОТИКИ**

- **История противотревожных (анксиолитических) средств насчитывает более 6000 лет**
- **В качестве первых анксиолитиков использовались алкоголь и опиаты, медицинское применение которых в указанных целях установлено для минойской (XV век до н.э.) и микенской (XIV-XIII века до н.э.) культур, а также Древнего Египта**
- **В начале XIX века в качестве противотревожных препаратов стали применять бромиды**
- **В начале XX столетия - барбитураты (соли барбитуровой кислоты)**

**Однако использование этих средств  
значительно затруднялось  
их неселективным противотревожным действием**



# **ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ – ИСТОРИЯ АНКСИОЛИТИКИ / ГИПНОТИКИ**

- **1954 г., R. Sternbach: синтез первого бензодиазепинового транквилизатора — хлордиазепоксида**
- **1954 г., F. Berger: подтверждение высокой терапевтической активности хлордиазепоксида при тревоге**
- **1970 г., А.В. Богатский, Ю.И. Вихляев и Т.А. Клигуль: синтезирован первый отечественный транквилизатор феназепам (лаборатории В.В. Закусова в Институте фармакологии АМН СССР; в настоящее время ГУ Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова РАМН)**
- **1979 г., Г.Я. Авруцкий и Ю.А. Александровский: детальное исследование феназепама в условиях психиатрической клиники**

# ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ – ИСТОРИЯ АНКСИОЛИТИКИ / ГИПНОТИКИ

- **1980-е годы: новое поколение транквилизаторов с направленным действием - с преобладанием**
  - гипнотического эффекта (триазолам, золпидем)
  - анксиолитического действия в сочетании с элементами антидепрессивного эффекта (алпразолам)

# АНКСИЛИТИКИ (транквилизаторы)

**ПРОИЗВОДНЫЕ  
БЕНЗОДИАЗЕПИНА**

.....

лоразепам, клоназепам,  
алпразолам,  
феназепам, диазепам и др.

**ПРОИЗВОДНЫЕ  
БЕНЗИМИДАЗОЛА**

.....

афобазол

**ПРОИЗВОДНЫЕ  
ДИФЕНИЛМЕТАНА**

.....

гидроксизин (атаракс)

**ПРОИЗВОДНЫЕ  
БЕНЗОКСАЗИНА**

.....

этифоксин (стризам)

**ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ  
ПРОИЗВОДНЫЕ**

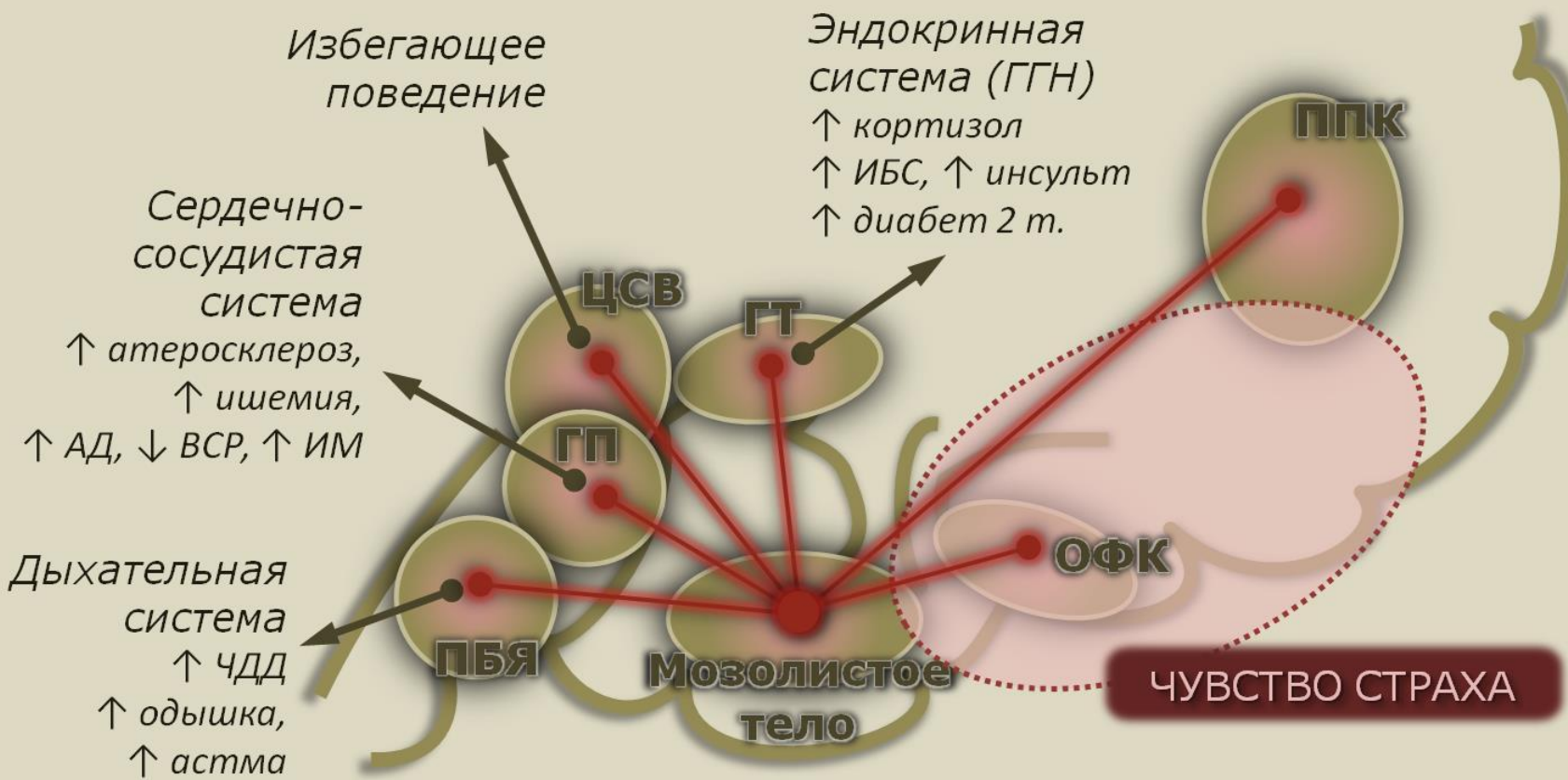
.....

- буспирон (буспар)
- зопиклон (имован)
- золпидем (ивадал)



# ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ТРЕВОГИ

1



ГП – голубое пятно (locus coeruleus)

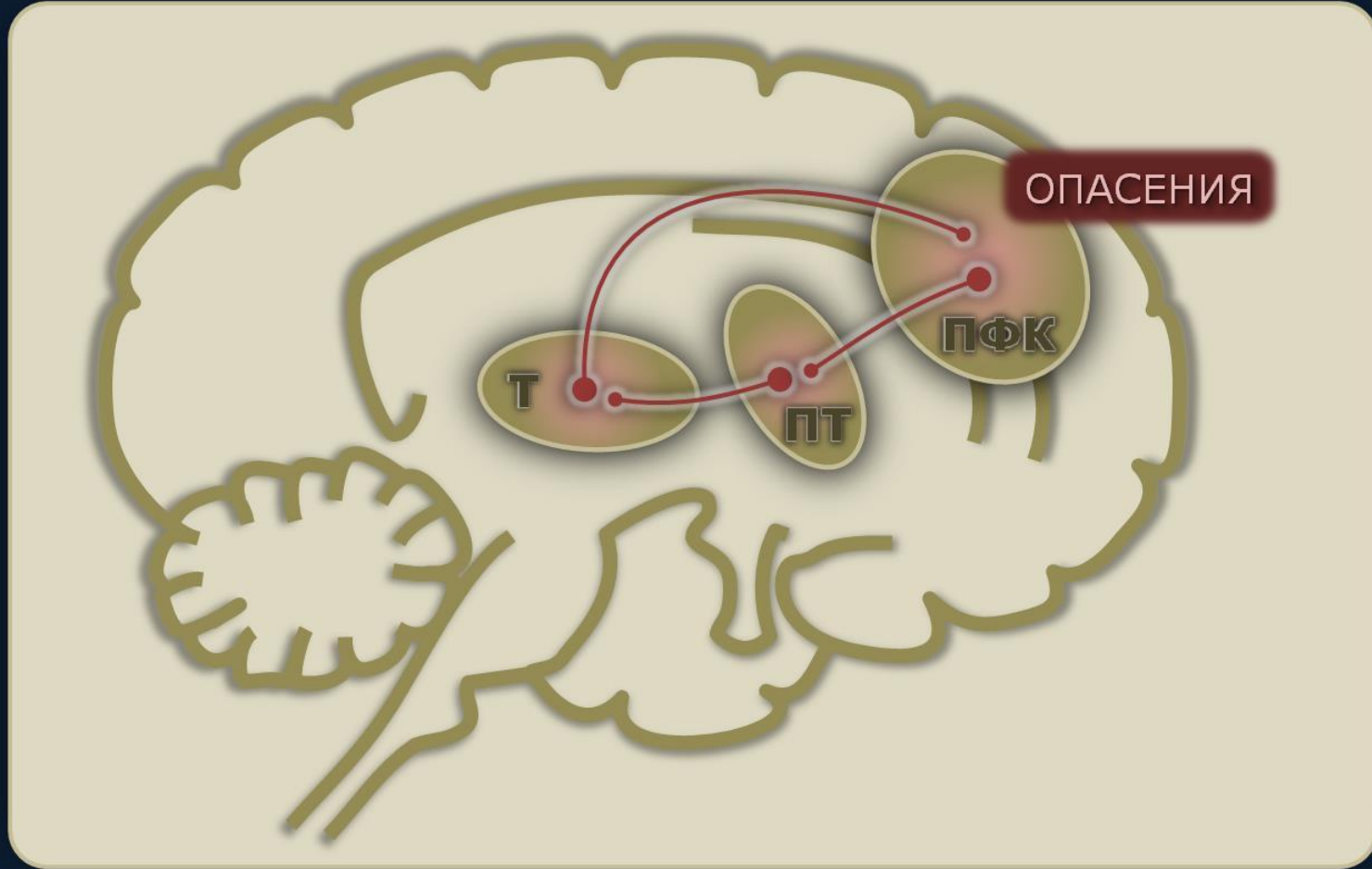
ГТ - гипоталамус

ОФК – орбито-фронтальная кора

ПБЯ – парабульбарные ядра

ППК - передняя поясная кора

ЦСВ – центральное серое вещество



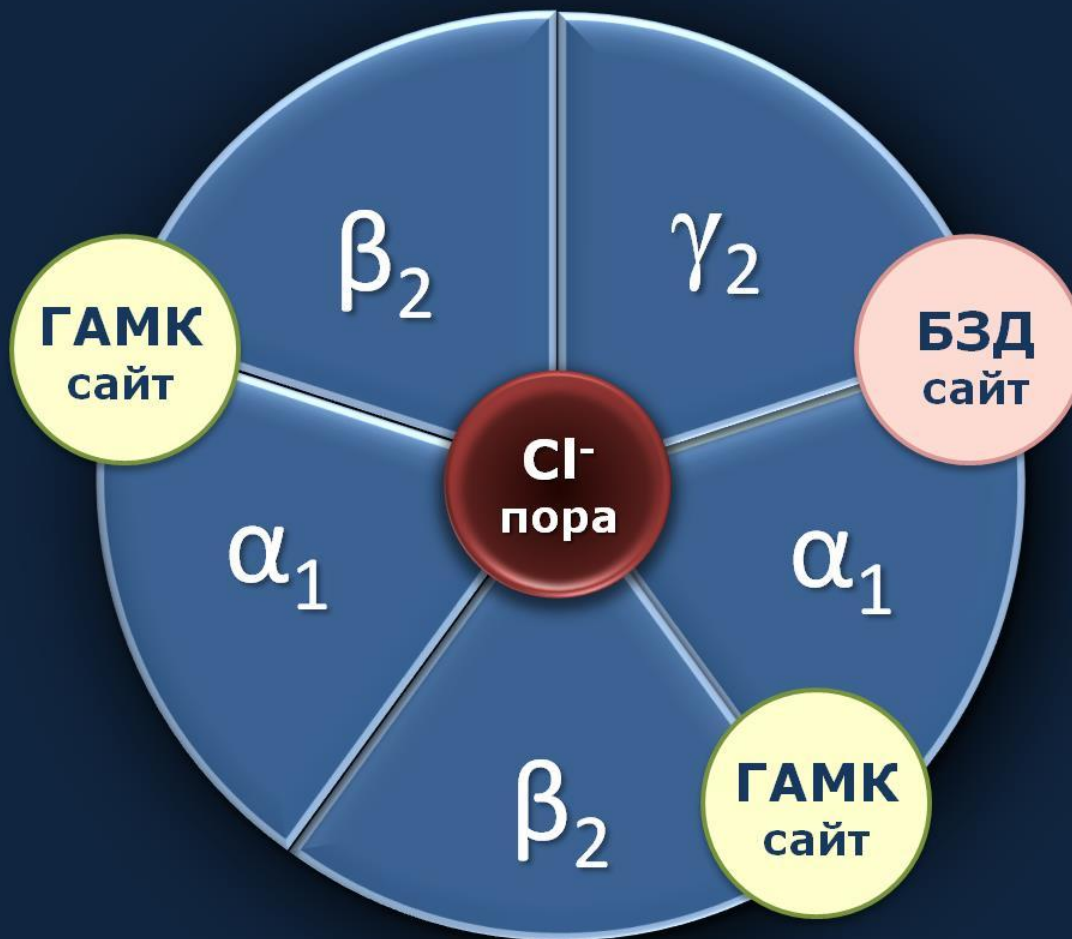
ПФК – префронтальная кора

ПТ – полосатое тело (striatum)

Т - таламус

# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

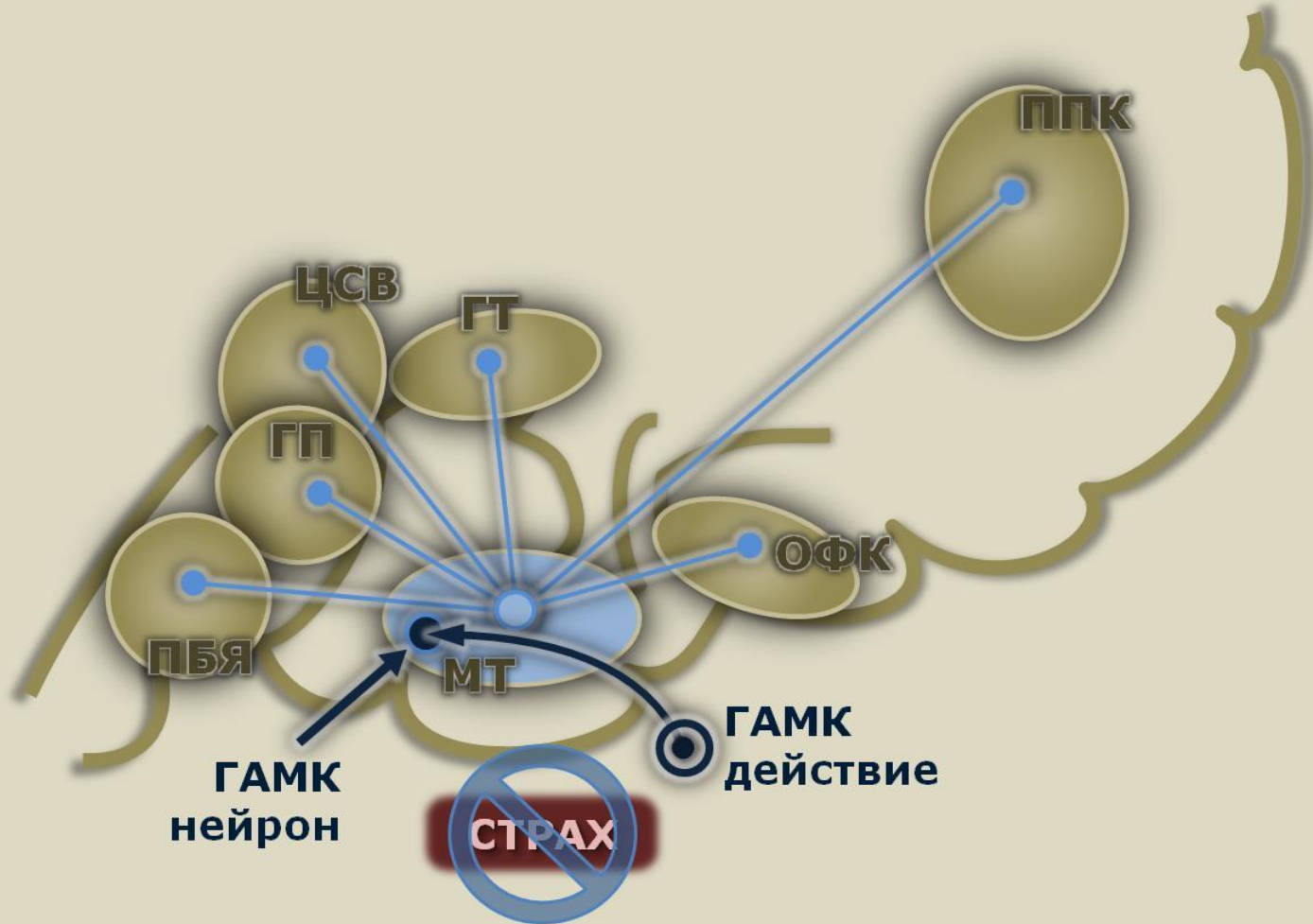
ГАМК - рецептор



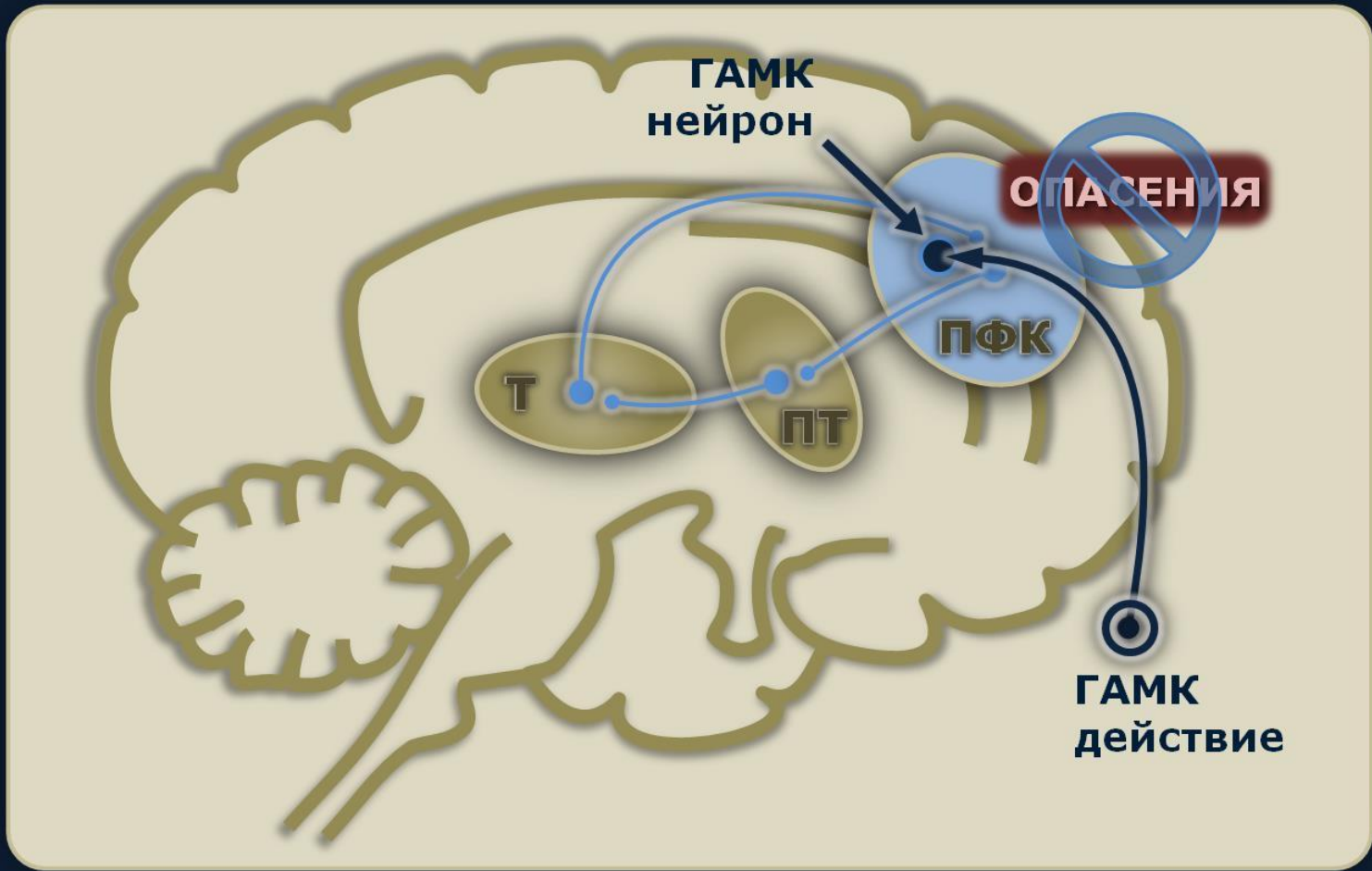


# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

1



# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ



## **КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ**

- **Быстрота действия**
- **Широкий спектр терапевтической активности**
- **Низкая летальность при передозировке**
- **Отсутствие выраженных побочных эффектов**
- **Незначительная нежелательная интеракция с психотропными и соматотропными препаратами**



## ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ В ПСИХИАТРИИ

- **Субсиндромальные расстройства**  
(реакции горя, транзиторные нарушения сна и т.д.)
- **Нозогении**
- **Соматоформные расстройства**  
(соматизированное расстройство, органические неврозы)
- **Тревожно-фобические расстройства**  
(панические атаки, посттравматическое стрессорное расстройство, агорафобия и др.)
- **Обсессивно-компульсивное расстройство**
- **Аффективные расстройства**  
(легкие депрессии, дистимия)
- **Стойкие нарушения сна**
- **Абстиненция и делириозные расстройства**

# БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫЕ АНКСИЛИТИКИ В ТЕРАПИИ ПАНИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА И ГТР

## ПРЕИМУЩЕСТВА

- Быстрое развитие эффекта: в пределах 15 - 60 минут

## НЕДОСТАТКИ

- Поведенческая токсичность  
седация, слабость, нарушения внимания
- Психическая / физическая зависимость
- Неэффективны в терапии коморбидных депрессивных симптомов
- Менее эффективно воздействуют на психическую тревогу в сравнении с соматическими симптомами
- Длительное применение сопряжено с риском симптомов отмены и обострения тревоги (эффект отдачи)

Поэтому в большинстве терапевтических рекомендаций бензодиазепины не рассматриваются в числе препаратов первого выбора в фармакотерапии ПР и ГТР

# ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

(S. Bazire, 2002)

## КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ

	Период полувыведения (ч)
<b>Алпразолам</b> (ксанакс)	<b>6-20</b>
<b>Лоразепам</b> (лорафен)	<b>8-25</b>
<b>Оксазепам</b> (тазепам)	<b>5-15</b>
<b>Темазепам</b> (сигнопам)	<b>5-10</b>
<b>Тофизопам</b> (грандаксин)	<b>6-8</b>
<b>Феназепам</b>	<b>10-18</b>
<b>Хлордиазепоксид</b> (элениум)	<b>6-12</b>

## ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

<b>Диазепам</b> (реланиум)	<b>21-50</b>
<b>Клоназепам</b>	<b>20-48</b>
<b>Клоразепат</b> (транксен)	<b>48-200</b>
<b>Медазепам</b> (мезапам)	<b>20-176</b>
<b>Нитразепам</b> (радедорм)	<b>25</b>
<b>Флуразепам</b> (долмадорм)	<b>47-95</b>



## ДИАЗЕПАМОВЫЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ

(British National Formulary и Monthly Index of Medical Specialties, MIMS)

Препарат	Дозы ~ эквиваленты 10 мг диазепама
Лоразепам	1 мг
Темазепам	20 мг
Алпразолам	1 мг
Хлордиазепоксид	30 мг
Флунитразепам	2 мг
Флуразепам	30 мг
Нитразепам	10 мг
Оксазепам	30 мг



## **РЕКОМЕНДАЦИИ ВОЗ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ**

- **рассмотреть возможность альтернативной терапии**
- **при расстройствах адаптации применяются лишь в исключительных случаях**
- **предпочтительны препараты с длительным периодом полувыведения**
- **препараты с коротким периодом полувыведения используются лишь в качестве снотворных**
- **лечение следует начинать с небольших доз, увеличивая их до терапевтических в течение нескольких дней – недель**
- **длительность терапии от 1-2 недель до 1 месяца, не более 2-4 месяцев**

# РЕКОМЕНДАЦИИ ВОЗ

## СХЕМА ОТМЕНЫ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

- Неделя 1** → **Замена** бензодиазепина с коротким периодом полувыведения на диазепам в эквивалентной суточной дозе
- Неделя 2** → **7/8** исходной суточной дозы
- Неделя 3** → **6/8** исходной суточной дозы
- Неделя 4** → **5/8** исходной суточной дозы
- Неделя 5** → **4/8** исходной суточной дозы
- Неделя 6** → **3/8** исходной суточной дозы
- Неделя 7** → **2/8** исходной суточной дозы
- Неделя 8** → **1/8** исходной суточной дозы

# СУТОЧНЫЕ ДОЗЫ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

(А.Б. Смулевич и соавт. 1999)

	Средние, мг внутри (в/в)	Макс., мг внутри (в/в)
Алпразолам (ксанакс)	1-2	4
Диазепам (реланиум)	15-45 (20)	60 (80)
Клоназепам	4-6 (1)	8 (2)
Клоразепат (транксен)	20	40
Лоразепам (лорафен)	6-9 (2)	12 (6)
Медазепам (мезапам)	30-40	70
Нитразепам (радедорм)	5-10	25
Оксазепам (тазепам)	30-50	120
Темазепам (сигнопам)	40-50	60
Тофизопам (грандаксин)	150	300
Феназепам	2-3	10
Флуразепам (долмадорм)	30	60
Хлордиазепоксид (элениум)	30-50 (300)	100-120 (600)
Реладорм	1 таб.	2 таб.





# АНТИДЕПРЕССАНТЫ

# ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

## МОНОАМИНОВАЯ ГИПОТЕЗА ДЕПРЕССИИ

ИМАО, ТЦА, СИОЗС, ОИМАО-А, СИОЗСиН и др.

## ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА

- блокаторы глутаматергического возбуждения (Тианептин)

## РЕГУЛЯЦИЯ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ (рецепторы мелатонина и серотонина в СХЯ)

- хронобиотические препараты (Агомелатин)

## ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ (ГГН) СИСТЕМА

- антагонисты глюкокортикоидов
- ингибиторы синтеза кортизола
- антагонисты КТРФ (кортикотропин-релизинг фактор)

## СУБСТАНЦИЯ Р (пептидный нейротрансмиттер - передача болевых импульсов)

- антагонисты субстанции Р

## ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНАЯ (ГГТ) СИСТЕМА

(гипотиреозидизм - причина депрессии; Asher, 1949)

## ВТОРАЯ СИГНАЛЬНАЯ СИСТЕМА

Влияние на вещества, участвующие в процессе внутриклеточной передачи действия антидепрессантов

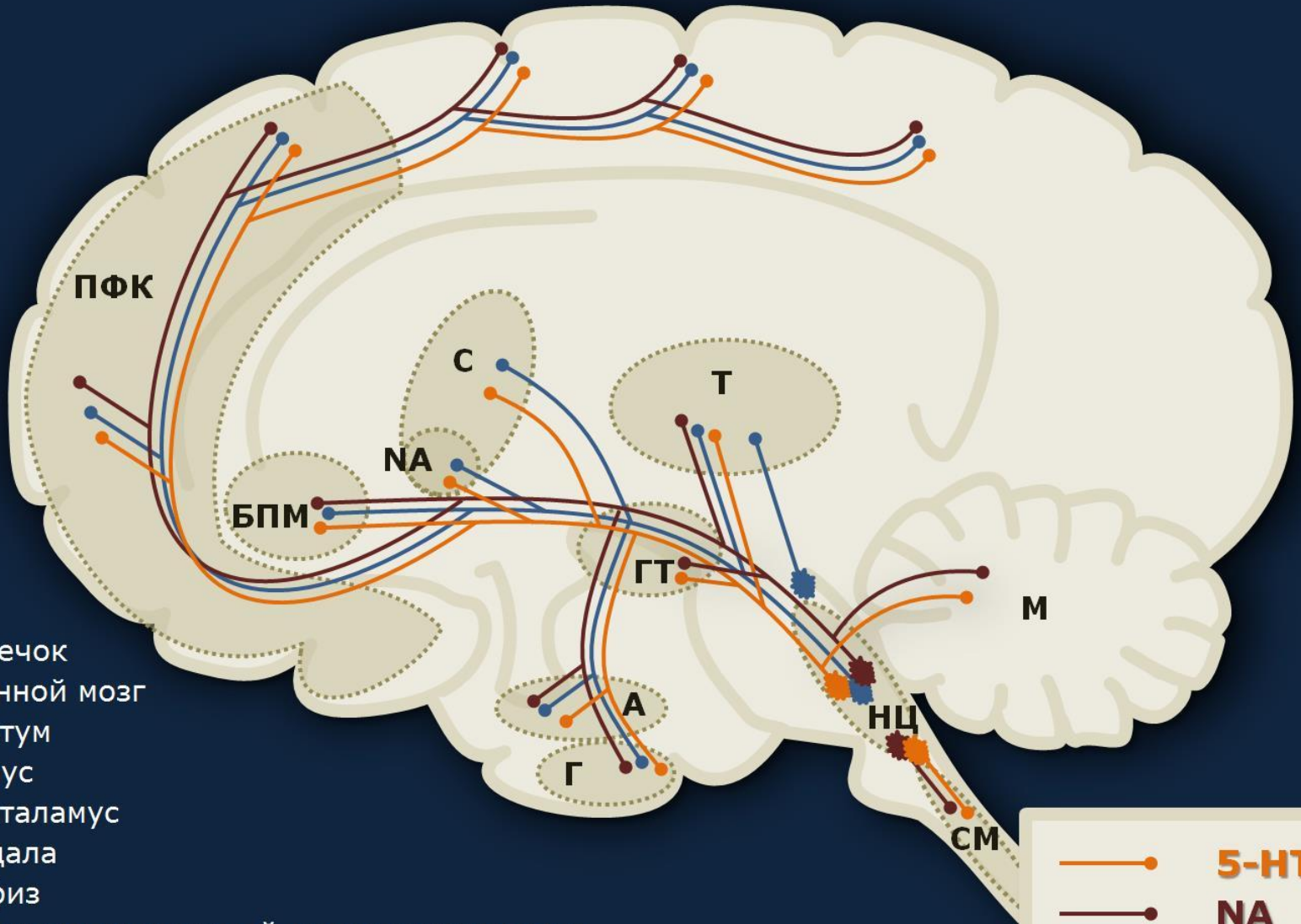
- проводящие пути циклического аденозин 3',5'-монофосфата
- нейротропные факторы
- метаболизм фосфолипидов

## ЦИТОКИНЫ: СВЯЗЬ МЕЖДУ СТРЕССОМ И ДЕПРЕССИЕЙ

(иммунные нарушения)



# ОСНОВНЫЕ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНЫЕ ПУТИ



М – мозжечок

СМ – спинной мозг

С – стриатум

Т – таламус

ГТ – гипоталамус

А – амигдала

Г – гипофиз

НЦ – нейротрансмиттерный центр ствола мозга

ПФК – префронтальная кора

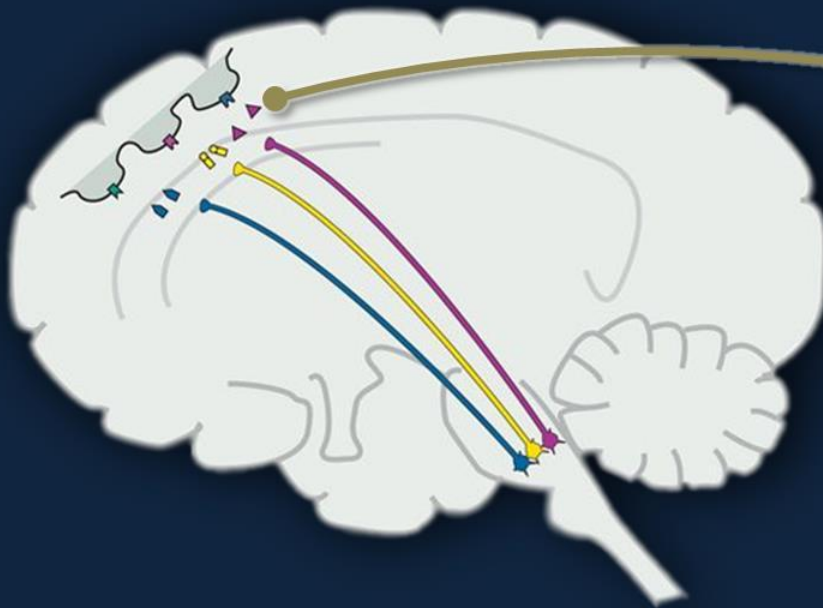
БПМ – базальная переднемозговая область

NA – nucleus accumbens

—●— 5-HT  
—●— NA  
—●— DA

# МОНОАМИНОВАЯ ТЕОРИЯ ДЕПРЕССИИ

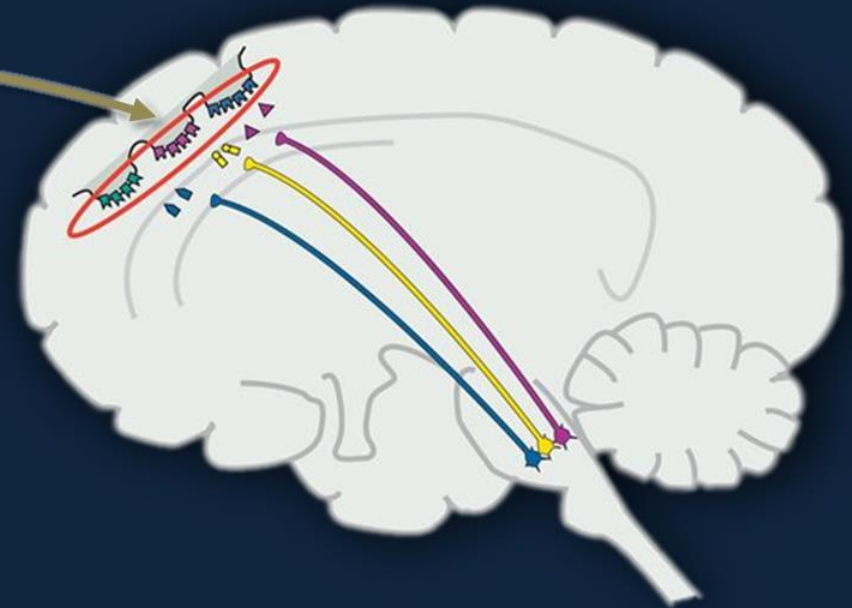
**КЛАССИЧЕСКАЯ  
МОНОАМИНОВАЯ ТЕОРИЯ ДЕПРЕССИИ:  
ДЕФИЦИТ МОНОАМИНОВ**



**Причина депрессии –  
дефицит моноаминов:  
серотонина, норадреналина и дофамина**

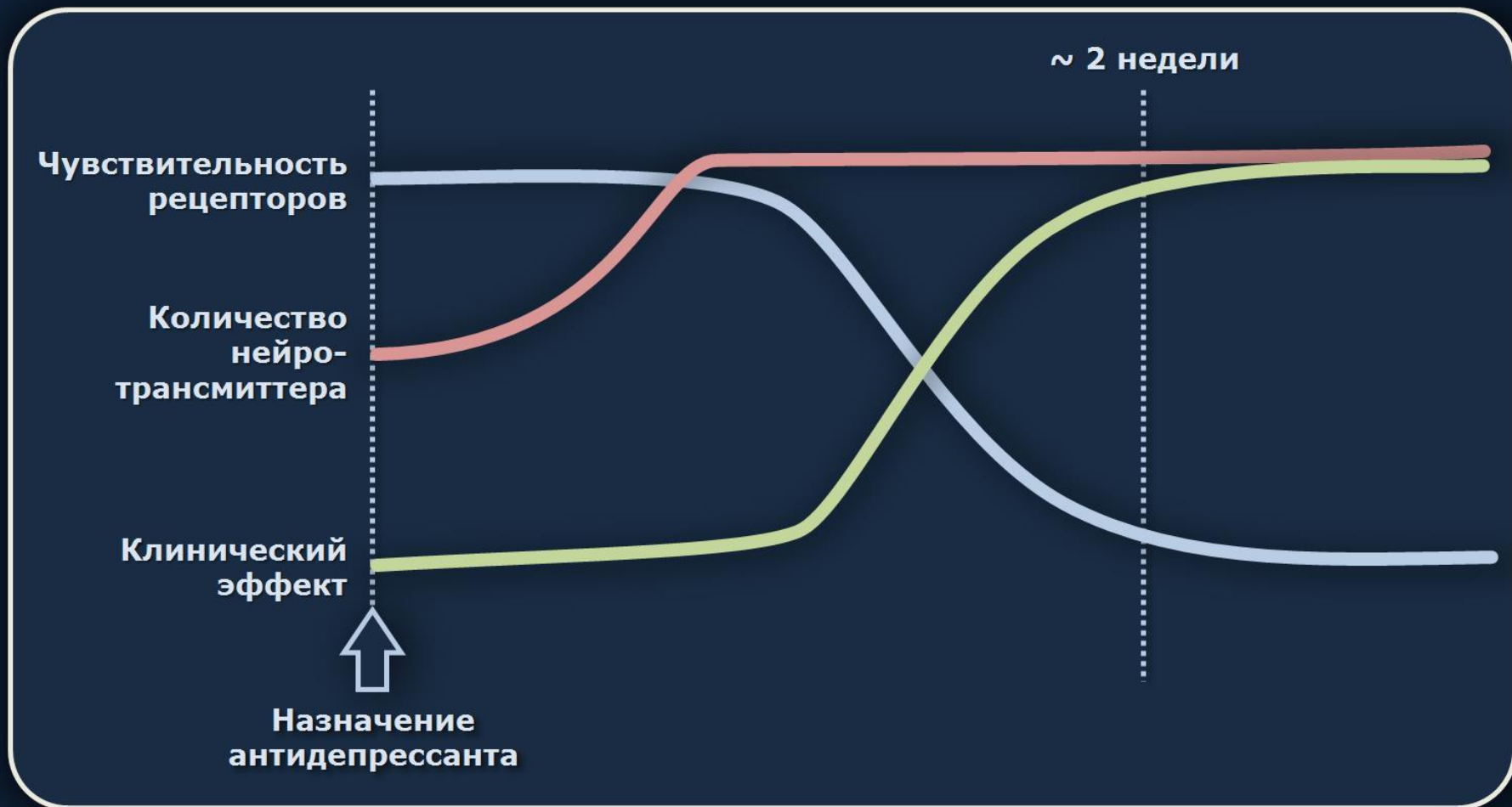
**Причина мании –  
избыток  
моноаминов**

**РЕЦЕПТОРНАЯ  
МОНОАМИНОВАЯ ТЕОРИЯ ДЕПРЕССИИ:  
УВЕЛИЧЕНИЕ ЧИСЛА РЕЦЕПТОРОВ**



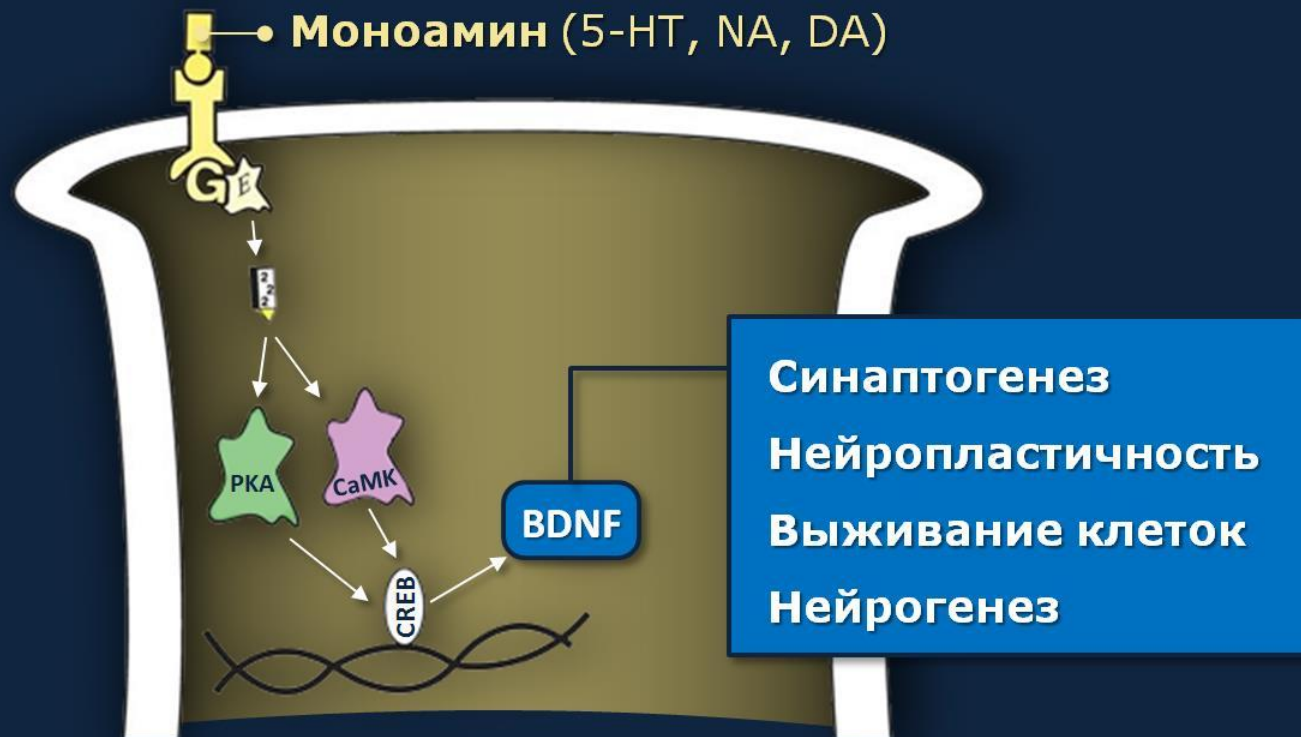
**Причина депрессии –  
увеличение числа  
рецепторов  
вследствие недостаточности  
моноаминов:  
серотонина, норадреналина и  
дофамина**

# АНТИДЕПРЕССАНТЫ: ДИНАМИКА ЭФФЕКТА





# НЕЙРОТРОФИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ДЕПРЕССИИ



**Причина депрессии –**  
**недостаточный синтез протеинов, участвующих в процессах**  
**синаптогенеза и нейропластичности (BDNF и др.),**  
**вследствие дефицита моноаминов:**  
серотонина, норадреналина и дофамина

BDNF - мозговой нейротрофический фактор



# ДЕПРЕССИВНЫЙ СИНДРОМ

## Редуцированный позитивный аффект

- ДЕПРЕССИВНОЕ НАСТРОЕНИЕ
- АНГЕДОНИЯ
- УТРАТА ЭНЕРГИИ, ИНИЦИАТИВНОСТИ
- СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ БОДРСТВОВАНИЯ
- УТРАТА УВЕРЕННОСТИ В СЕБЕ



DA



NA

## Аmplифицированный негативный аффект

- ДЕПРЕССИВНОЕ НАСТРОЕНИЕ
- ВИНА, САМОУНИЧИЖЕНИЕ
- СТРАХ, ТРЕВОГА
- ВРАЖДЕБНОСТЬ
- РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ
- ОДИНОЧЕСТВО



5-HT

# **МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ**

**Механизм действия всех современных антидепрессантов (за редкими исключениями – агомелатин, адеметионин) определяется непосредственным влиянием на обмен нейротрансмиттеров – серотонина, норадреналина и дофамина в головном мозге**

**Подобный эффект реализуется тремя путями:**

- 1. блокада обратного захвата моноаминов (ТЦА, СИОЗС, СИОЗН, ИОЗСН)**
- 2. подавление активности фермента МАО, разрушающего моноамины в синапсе и пресинаптическом окончании (ИМАО, ОИМАО-А)**
- 3. антагонизм к пресинаптическим рецепторам, снижающим обратный пресинаптический захват моноаминов за счет влияния на систему синаптической обратной связи (НаССА)**

# АНТИДЕПРЕССАНТЫ: классификация по механизму действия

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН)

**ТЦА:** имипрамин, кломипрамин, амитриптилин, др.; **ГЦА:** мапротилин  
Селективные: **ИОЗСН:** дулоксетин, венлафаксин, милнаципран

Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)

Необратимые ИМАО  
Обратимые, ИМАО типа А: **ОИМАО-А:** моклобемид, пирлиндол

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (**СИОЗС**)

пароксетин, сертралин, флувоксамин, флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам

Ингибиторы обратного захвата серотонина/антагонисты серотонина (**ИОЗСАС**)

тразодон

Норадренергические / специфические серотонинергические антидепрессанты (**НасСА**)

миртазапин, миансерин

Ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина (**ИОЗНД**)

бупропион

Агонисты мелатонинергических ( $M_1$  и  $M_2$ ) рецепторов и антагонисты серотонинергических  $5\text{-HT}_{2C}$  рецепторов (**АМАСР**)

агомелатин

Мультимодальные: ингибиторы обратного захвата серотонина, агонисты/антагонисты рецепторов серотонина

вортиоксетин

Донаторы метильных групп

адеметионин

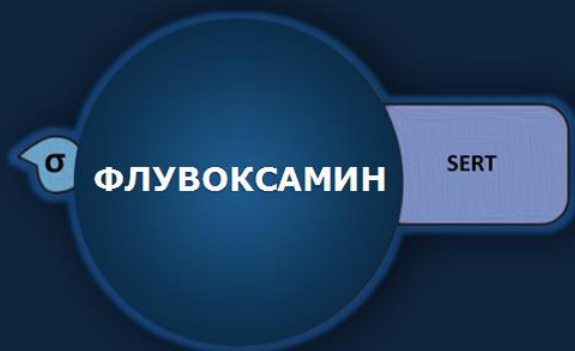
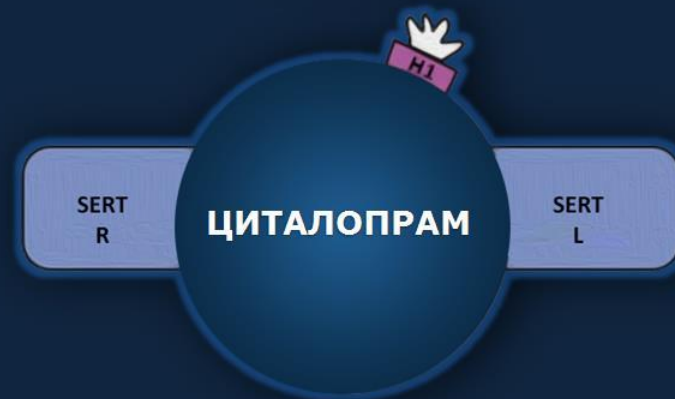
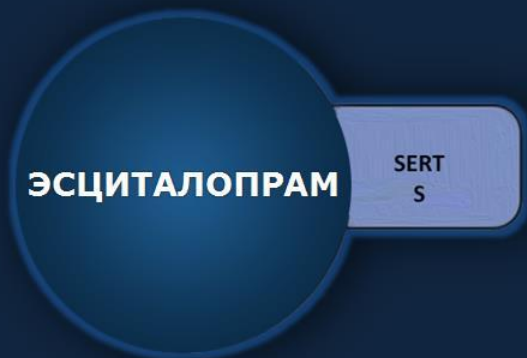


# ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ (ТЦА)





# СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРТОНИНА (СИОЗС)



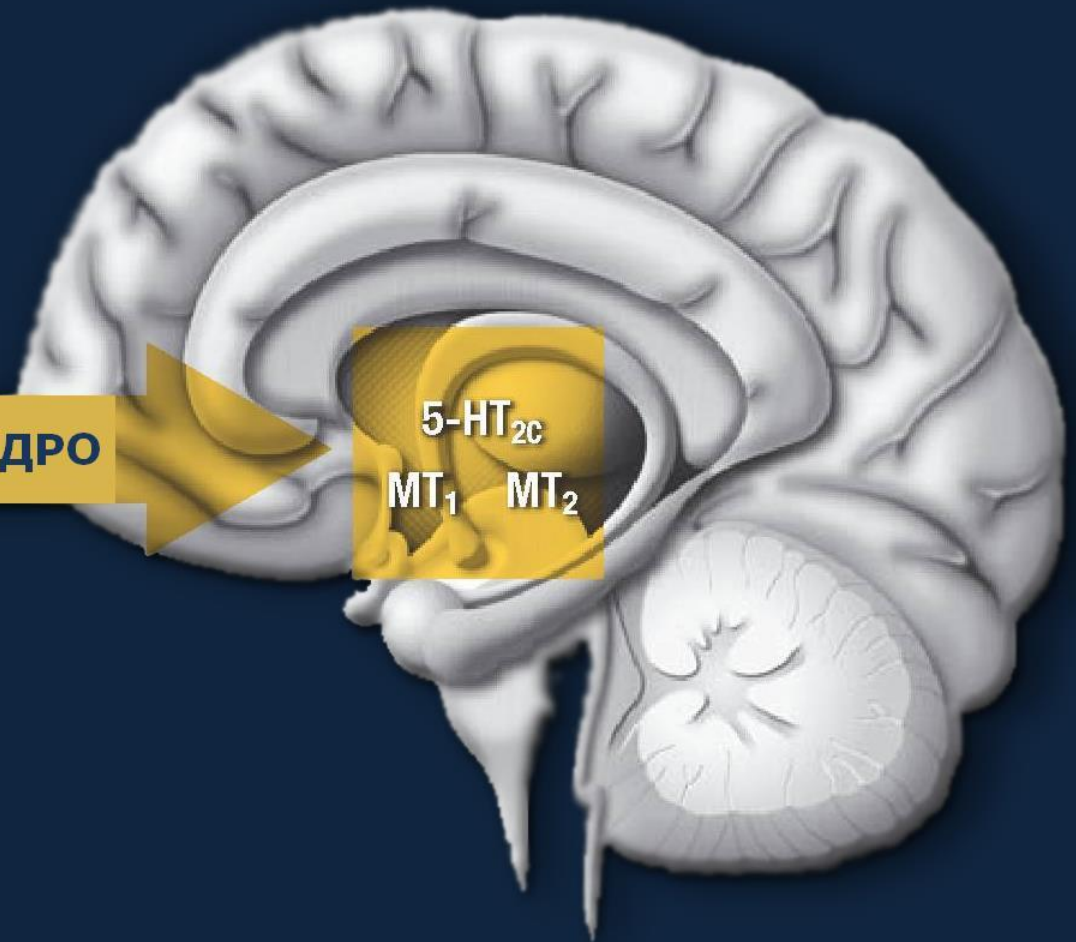
## АНТИДЕПРЕССАНТЫ ДРУГИХ ГРУПП



### АМАСР

агонист мелатониновых / антагонист серотониновых рецепторов

**СУПРАХИАЗМАТИЧЕСКОЕ ЯДРО**



# ДЕПРЕССИЯ с явлениями негативной аффективности



## СИОЗС: СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Препарат	Показания	Возраст	Прием с пищей	Пожилой возраст (коррекция дозы)
<b>Пароксетин</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• депрессии</li> <li>• ОКР</li> <li>• ГТР</li> <li>• паническое расстройство</li> <li>• социальная фобия</li> <li>• ПТСР</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 18 лет</li> <li>≥ 7 лет</li> <li>≥ 18 лет</li> <li>≥ 18 лет</li> <li>≥ 8 лет</li> <li>≥ 18 лет</li> </ul>	Не влияет	Не требуется
<b>Сертралин</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• депрессии</li> <li>• ОКР</li> <li>• паническое расстройство</li> <li>• социальная фобия</li> <li>• ПТСР</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 18 лет</li> <li>≥ 6 лет</li> <li>≥ 18 лет</li> <li>≥ 18 лет</li> <li>≥ 18 лет</li> </ul>	Повышает всасывание, сокращает срок действия	Не требуется
<b>Флувоксамин</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• депрессии</li> <li>• ОКР</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 18 лет</li> <li>≥ 8 лет</li> </ul>	Не влияет	Не требуется
<b>Флуоксетин</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• депрессии</li> <li>• ОКР</li> <li>• нервная булимия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 18 лет</li> <li>≥ 18 лет</li> <li>≥ 18 лет</li> </ul>	Не влияет	↓ 2 раза
<b>Циталопрам</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• депрессии</li> <li>• ОКР</li> <li>• паническое расстройство</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 18 лет</li> <li>≥ 18 лет</li> <li>≥ 18 лет</li> </ul>	Не влияет	Не требуется
<b>Эсциталопрам</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• депрессии</li> <li>• ОКР</li> <li>• паническое расстройство</li> <li>• социальная фобия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 18 лет</li> <li>≥ 18 лет</li> <li>≥ 18 лет</li> <li>≥ 18 лет</li> </ul>	Не влияет	↓ 2 раза



# СОМАТОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИДЕПРЕССАНТОВ (1)

## КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

## ПРЕПАРАТЫ

### Противоязвенный

(облегчение ночных болей, заживление язвы)

- **ТЦА** (амитриптилин, имипрамин)

### Прокинетический

(замедление моторики, снижение секреции ЖКТ)

- **ТЦА** (амитриптилин, имипрамин)

### Гепатотропный

(редукция проявлений хронического гепатита)

- **SAME** (гептрал)

### Антидиуретический

(повышение способности мочевого пузыря к растяжению)

- **ТЦА** (амитриптилин, имипрамин и др.)
- **ИОЗСН** (дулоксетин, венлафаксин, милнаципран)

### Антиневралгический

(ослабление цефалгий, хронических невралгий и др.)

- **ТЦА** (амитриптилин)
- **ИОЗСН** (дулоксетин, венлафаксин)

### Бронходилатационный

- **ТЦА** (амитриптилин, имипрамин и др.)

## СОМАТОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИДЕПРЕССАНТОВ (2)

### КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

### ПРЕПАРАТЫ

#### Купирование «приливов»

(климакс, посткастрационный синдром)

- **СИОЗС** (пароксетин, циталопрам и др.)
- **ИОЗСН** (венлафаксин)
- **НАССА** (миртазапин)

#### Антиагрегантный

(снижение вязкости крови)

- **СИОЗС** (флуоксетин, сертралин и др.)
- **ИОЗСН** (венлафаксин)

#### Антианоректический

(стимуляция аппетита)

- **ТЦА** (амитрипилин, имипрамин)
- **НАССА** (миртазапин)

#### Аноректический

(подавление аппетита)

- **СИОЗС** (флуоксетин, сертралин и др.)
- **ИОЗСН** (венлафаксин)





# АНТИПСИХОТИКИ



# ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ – ИСТОРИЯ АНТИПСИХОТИКИ

- **1940-е годы: применение антигистаминных веществ с выраженным седативным действием для лечения всех психических расстройств стали. Основным препаратом был прометазин (фенегран).**
- **1950 г., P. Charpentier: синтез первого нейролептика — хлорпромазина**
  - 1952 г.: работы H. Laborit
    - хлорпромазин имеет значительно более выраженное центральное действие, чем все известные в то время лекарственные средства, в том числе прометазин
    - хлорпромазин обладает уникальным свойством — специфическое влияние на симптоматику психоза.
  - 1952 г.: работы Hamon J., I. Parire, I. Vellur
    - эффективность хлорпромазина при маниакальных состояниях
    - дальнейшее уточнение спектра терапевтического действия

# ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ – ИСТОРИЯ АНТИПСИХОТИКИ

- 1952 г., работы J.Delay и P.Deniker: ввели понятие «нейролитической терапии», в связи с чем препаратам с антипсихотической активностью было дано название «нейролитики»
- 1954 г., работы H. Steck: нейротропные побочные эффекты в виде паркинсоноподобных гиперкинетических и акинетических нарушений.
- 1955 г. работы J.Delay и P.Deniker: смена названия группы лекарственных средств, к которой относился хлорпромазин — «нейролитики» стали называться «нейролептиками»
- 1958 г., работы P. Janssen: второй важнейший нейролептик галоперидол

## **ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ – ИСТОРИЯ АНТИПСИХОТИКИ**

- **В России хлорпромазин был синтезирован также в 50-х годах М.Н. Щукиной во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте Минмедпрома СССР (в настоящее время Центр по химии лекарственных средств; ЦХЛС-ВНИХФИ) под названием «аминазин»**
- **Подробно фармакологически изучен М.Д. Машковским**
- **В психиатрической клинике хлорпромазин впервые был применен и изучен на кафедре психиатрии Центрального института усовершенствования врачей (в настоящее время Российская Медицинская Академия последипломного образования), которой руководил в 1954 г. А.В. Снежневский [Тарасов Г.К., 1959]**



# ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ – ИСТОРИЯ АНТИПСИХОТИКИ

- **А.В. Снежневский разработал дифференцированные показания к применению нейролептиков и ввел в практику систему поддерживающей нейролептической терапии**
- **Г.Я. Авруцкий и его сотрудники разработали ряд методик сравнительного исследования новых нейролептиков**

# **ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ – ИСТОРИЯ АНТИПСИХОТИКИ**

- **1968 г.: создание клозапина, первого «атипичного» нейролептика (антипсихотика), обладающего уникальными (в сравнении с предыдущими препаратами данного класса) свойствами, в первую очередь –**
  - **эффективность у больных, резистентных к другим антипсихотикам**
  - **минимальный уровень собственно нейролептических осложнений**
- **В последующем на основании свойств клозапина был создан целый ряд препаратов различной химической структуры, обозначаемых как атипичные антипсихотики (рисперидон, оланзапин, кветиапин и другие), которые постепенно приобретают статус препаратов первого выбора для лечения шизофрении и других психозов**

# ПАТОГЕНЕЗ ШИЗОФРЕНИИ

В соответствии с «дофаминовой» гипотезой шизофрения связана с дисфункцией дофаминергической системы в ЦНС

- **гиперактивность**  
в мезолимбической области
- **гипоактивность**  
в префронтальной коре



# ДОФАМИНОВАЯ ТЕОРИЯ ШИЗОФРЕНИИ



# ПАТОГЕНЕЗ ШИЗОФРЕНИИ

## МЕЗОЛИМБИЧЕСКАЯ ДОФАМИНОВАЯ ГИПОТЕЗА

### ПОЗИТИВНЫХ СИМПТОМОВ

- **Гиперактивность DA**  
в мезолимбической области



- **позитивные симптомы**  
(бред, галлюцинации)
- **агрессивность /  
враждебность**

- *Дисфункция ПФК ?*
- *Гиперактивность глутаматной системы ?*

- Шизофрения
- Индуцированный психоз
- Мания
- Депрессия
- Деменция

# ПАТОГЕНЕЗ ШИЗОФРЕНИИ

## МЕЗОКОРТИКАЛЬНАЯ ДОФАМИНОВАЯ ГИПОТЕЗА

### НЕГАТИВНЫХ, КОГНИТИВНЫХ И АФФЕКТИВНЫХ СИМПТОМОВ

**Гипоактивность DA**  
в префронтальной коре

- *Гипофункция NMDA глутаматных рецепторов ?*



#### **ДОРСОЛАТЕРАЛЬНАЯ ПФК**

- **когнитивные  
симптомы**
- **негативные  
симптомы**

#### **ВЕНТРОЛАТЕРАЛЬНАЯ ПФК**

- **аффективные  
симптомы**
- **негативные  
симптомы**

# ПАТОГЕНЕЗ ШИЗОФРЕНИИ

ГИПОТЕЗА ГИПОФУНКЦИИ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ ГЛУТАМАТА  
вследствие аномалии развития ЦНС

**Антагонисты NMDA  
рецепторов**

фенилциклидин, кетамин



**Позитивные  
симптомы**

**Негативные  
симптомы**

**Амфетамин**

гиперактивность DA в  
мезолимбической системе



**Позитивные  
симптомы**



# ПАТОГЕНЕЗ ШИЗОФРЕНИИ

## СВЯЗЬ ГИПОФУНКЦИИ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ ГЛУТАМАТА С ДОФАМИНОВОЙ ГИПОТЕЗОЙ ШИЗОФРЕНИИ



# ЭТИОЛОГИЯ ШИЗОФРЕНИИ

Гены кодируют заболевание

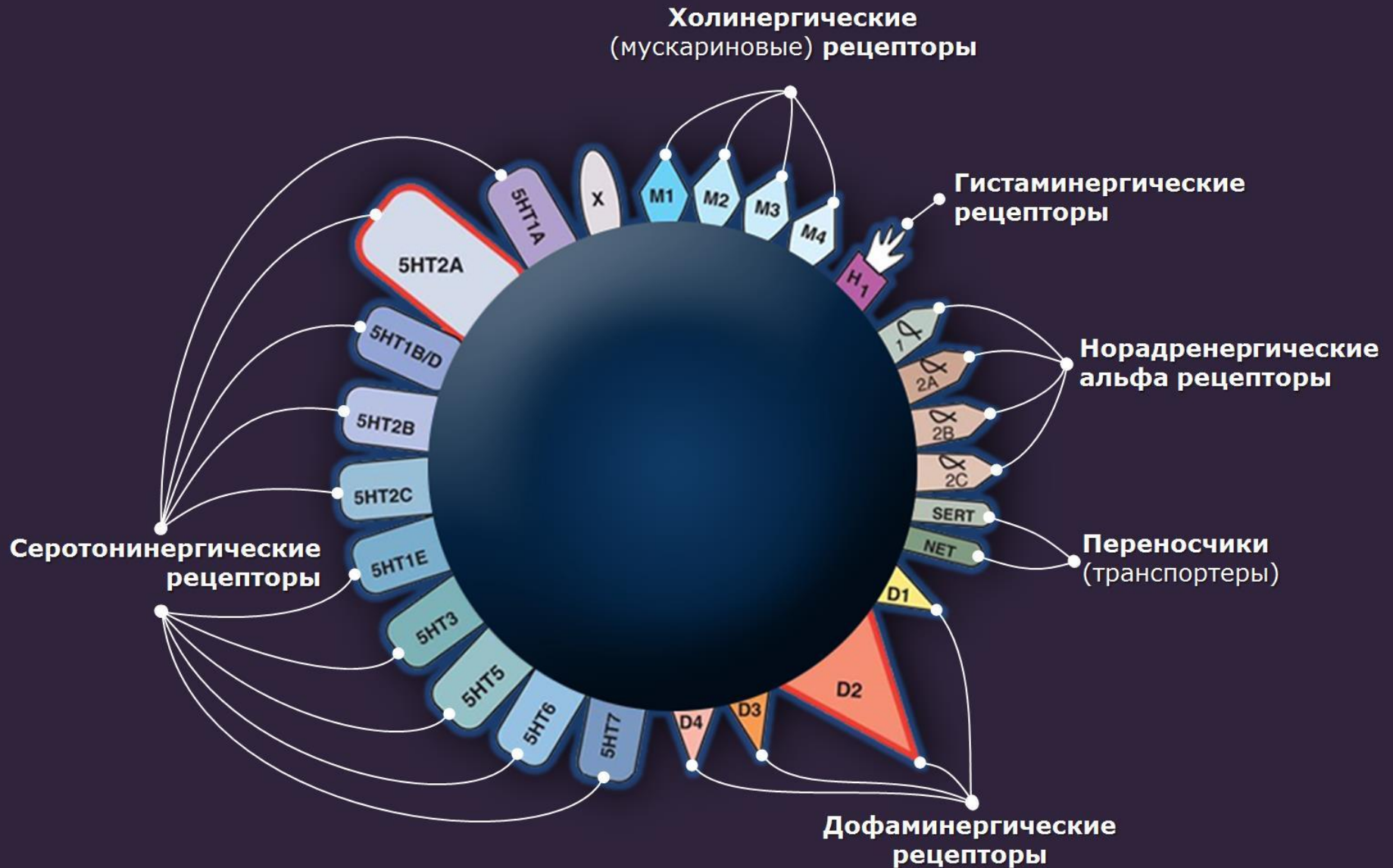


Гены кодируют симптомы,  
поведение, личность, темперамент

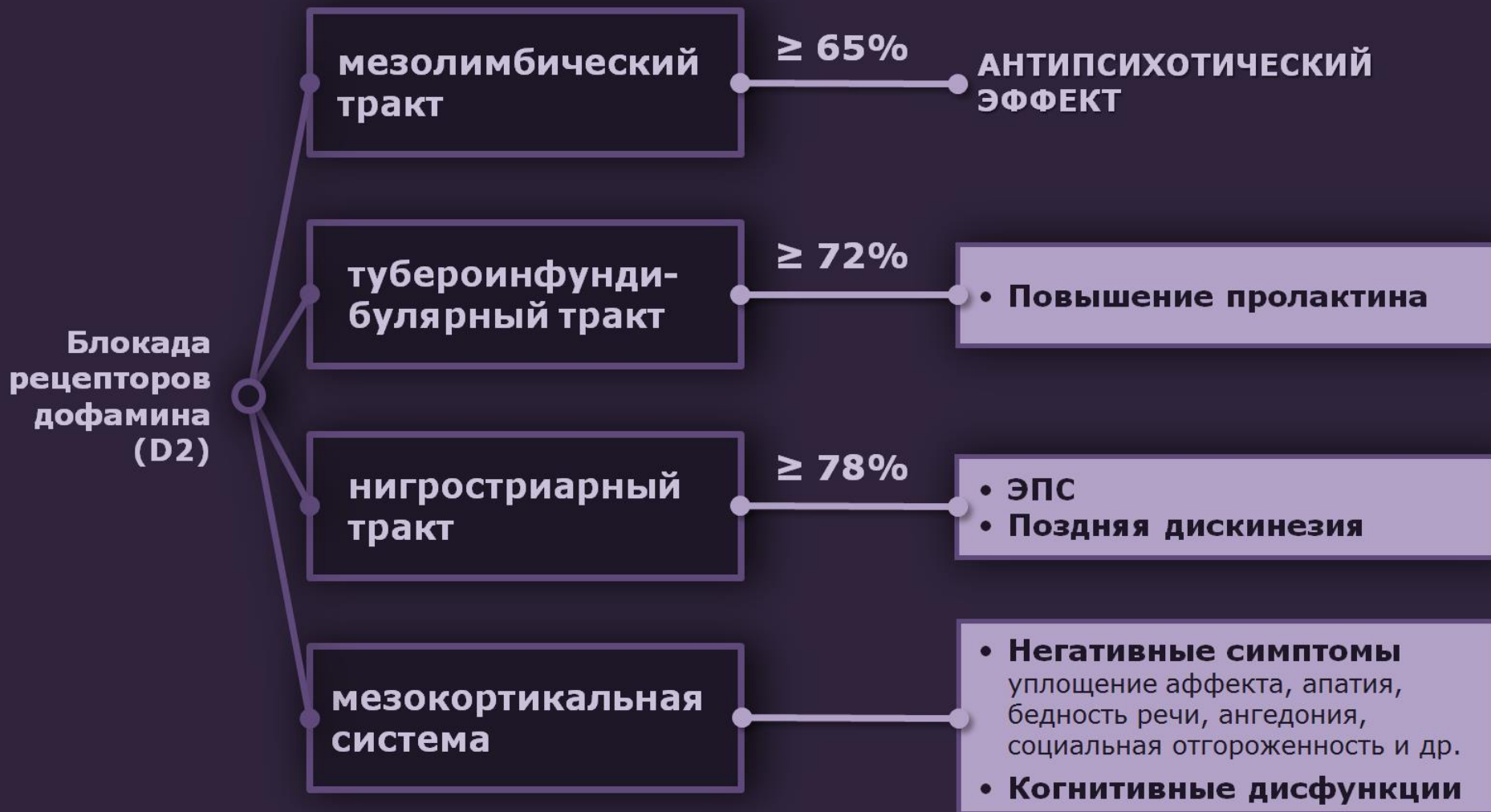


Гены кодируют минимальные  
молекулярные аномалии, которые в  
процессе развития под влиянием  
эпигенетических факторов (стресс)  
реализуются в болезни

# АНТИПСИХОТИКИ



# АНТИПСИХОТИКИ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ



Типичные АП  $\longrightarrow$  75 – 80% D2



# АТИПИЧНЫЙ АНТИПСИХОТИК

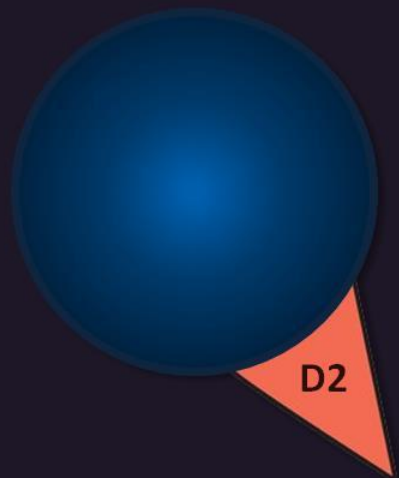
## УЗКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- высокая антипсихотическая активность
- отсутствие клинически значимых экстрапирамидных побочных эффектов, нейролепсии и гиперпролактинемии

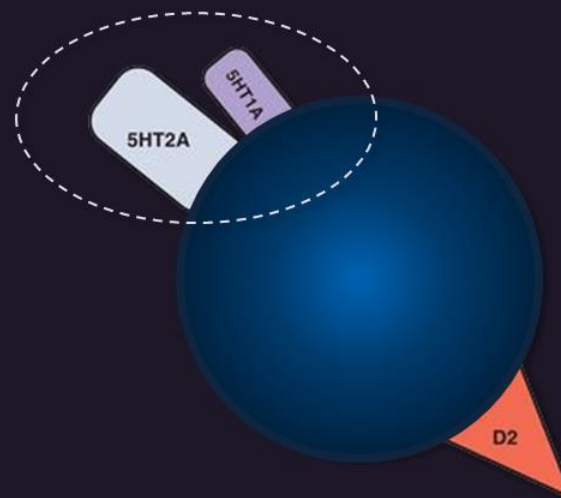
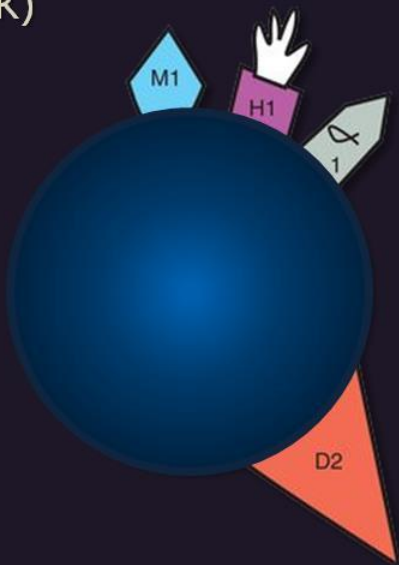
## РАСШИРЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- высокая антипсихотическая активность
  - отсутствие клинически значимых экстрапирамидных побочных эффектов, нейролепсии и гиперпролактинемии
- +
- эффективность в отношении негативных симптомов
  - эффективность в отношении аффективных симптомов

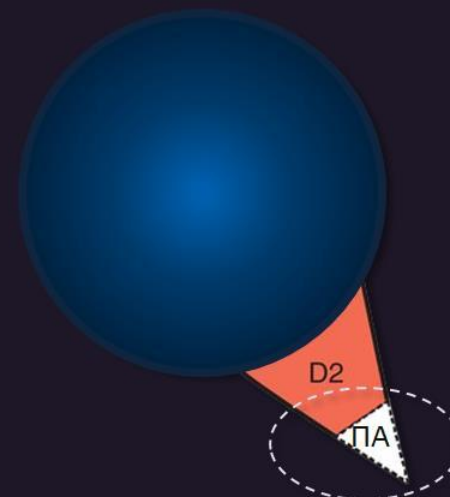
# АНТИПСИХОТИКИ



**ТИПИЧНЫЙ АНТИПСИХОТИК**  
(НЕЙРОЛЕПТИК)



**АТИПИЧНЫЙ АНТИПСИХОТИК**



# АНТИПСИХОТИКИ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

## «АНТИПСИХОТИЧЕСКИЙ ПОРОГ»

### КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАДЫ D2 РЕЦЕПТОРОВ

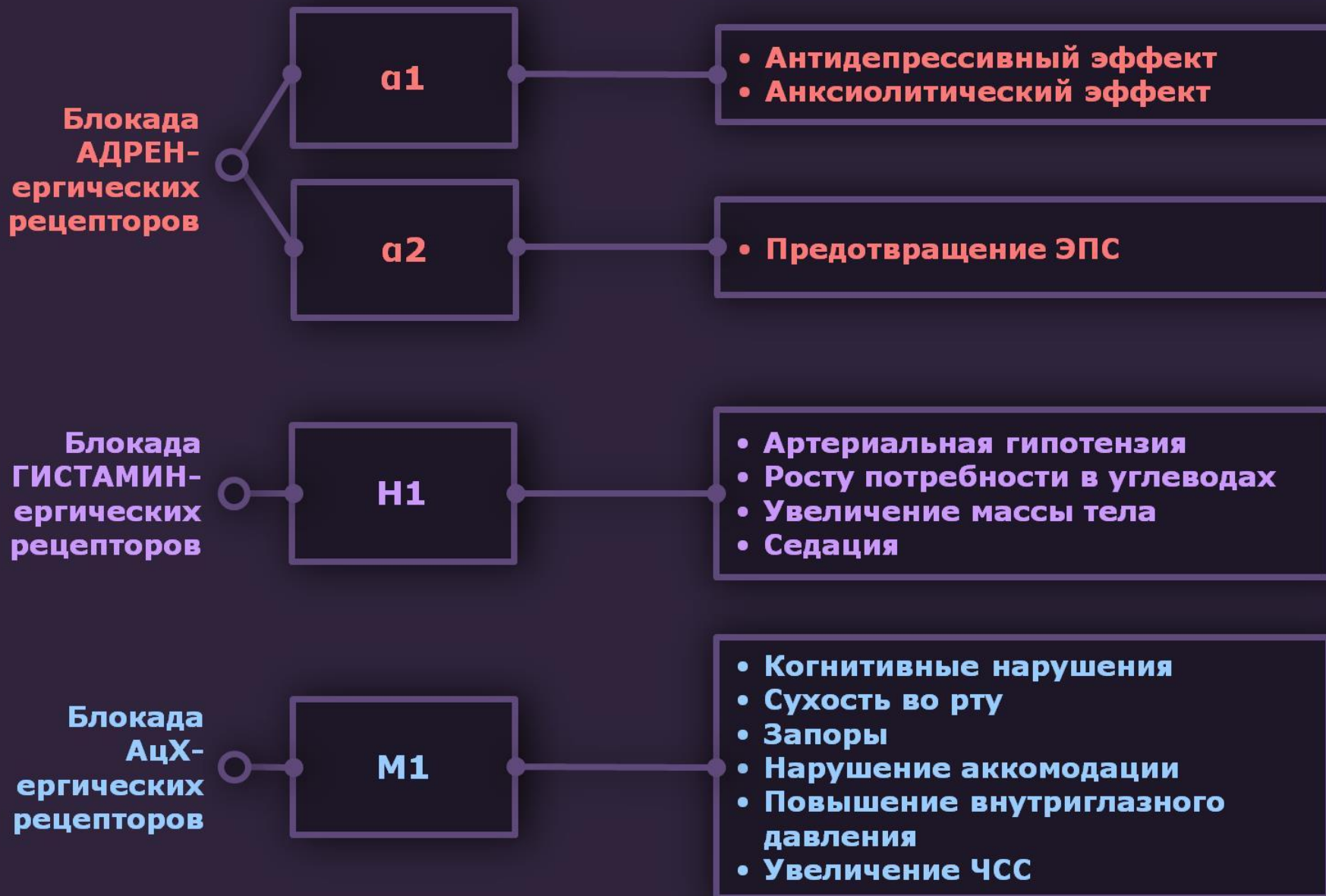


# АТИПИЧНЫЕ АНТИПСИХОТИКИ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

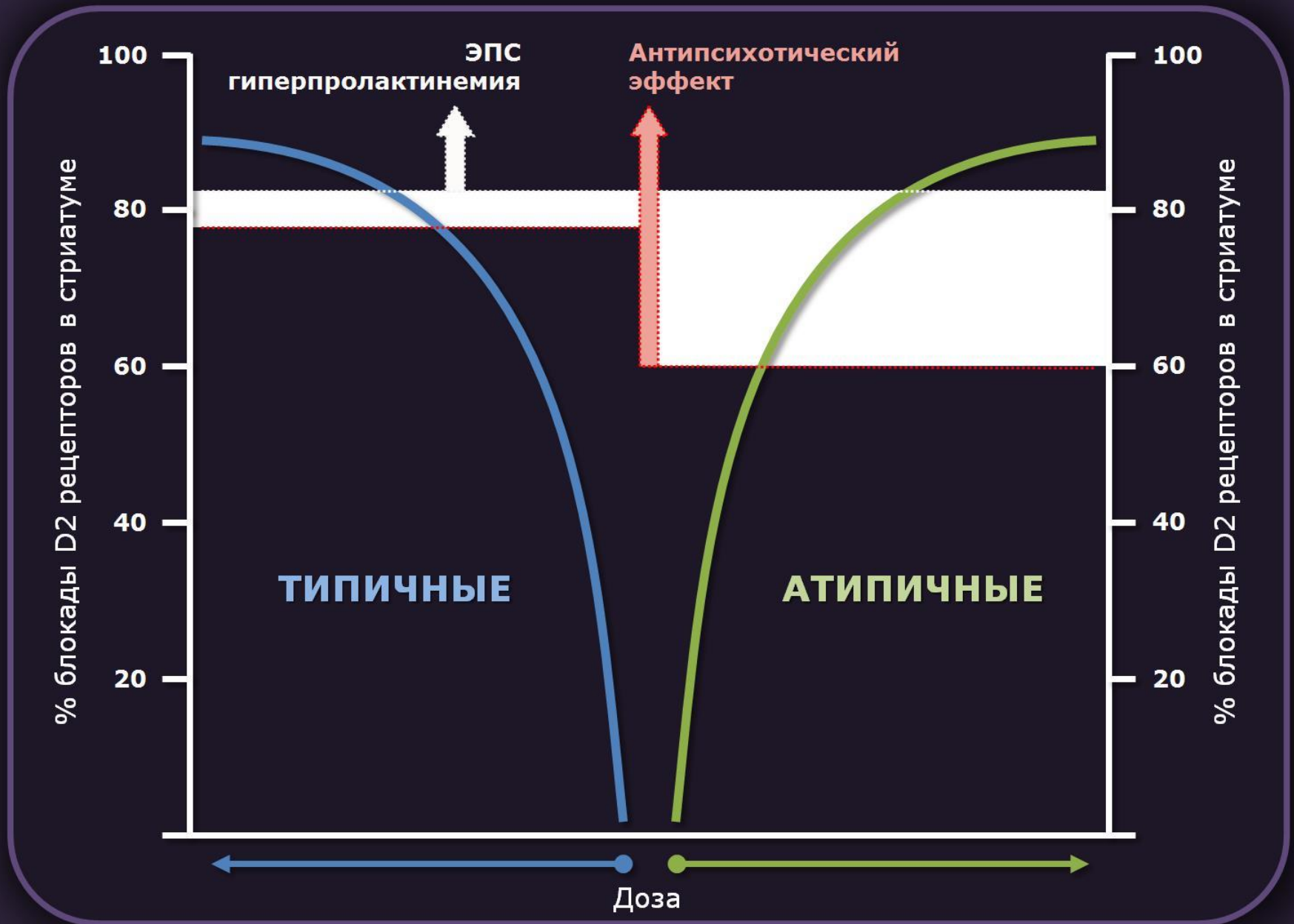




# АТИПИЧНЫЕ АНТИПСИХОТИКИ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ



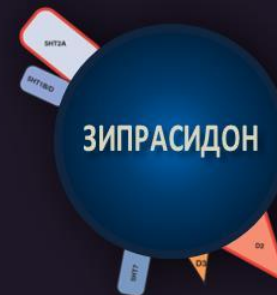
# АНТИПСИХОТИКИ



# АНТИПСИХОТИКИ: КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ



# АТИПИЧНЫЕ АНТИПСИХОТИКИ





# АТИПИЧНЫЕ АНТИПСИХОТИКИ

## ПАРЦИАЛЬНЫЕ АГОНИСТЫ

Стимуляторы

Типичные АП

АГОНИСТЫ

ПАРЦИАЛЬНЫЕ АГОНИСТЫ

АНТАГОНИСТЫ

АРИПИПРАЗОЛ

СУЛЬПИРИД  
АМИСУЛЬПРИД

БРЕКСПИПРАЗОЛ  
КАРИПРАЗИН

# АНТИПСИХОТИКИ

## ТИПИЧНЫЕ

*Фенотиазины и другие трициклические производные:*

**перициазин** (неулептил), **тиоридазин** (сонапакс), **перфеназин** (этаперазин), **алимемазин** (тералиджен)  
**хлорпромазин** (аминазин), **левомепромазин** (тизерцин),  
и др.

*Тиоксантены:*

**зуклопентиксол** (клопиксол), **флупентиксол** (флуанксол)  
**хлорпротиксен** (труксал)

*Бутирофеноны:*

**галоперидол**

*Замещенные бензамиды:*

**сульпирид** (эглонил)

## АТИПИЧНЫЕ

*Производные дибензотиазепина:*

**клозапин** (азалептин),  
**оланзапин** (зипрекса),  
**кветиапин** (сероквел)

*Производные бензизоксазола:*

**рисперидон** (рисполепт)

*Производные фенилиндола:*

**сертиндол** (сердолект)

*Бициклики*

**зипрасидон** (зелдокс)

*Замещенные бензамиды:*

**амисульпирид** (солиан)

*Дифенилбутил пиперидины:*

**арипипразол** (абилифай)

# Пролонгированные антипсихотики

Препарат	Дозы (мг)	Интервал действия	Рецепторная активность	Влияние на СУР	Риск ЭПС (ср. дозы)	Негативные симптомы	Обострения
Галоперидола деканоат	50-300 в/м	2-3 недели	D2 – избирательная блокада	+	+++	-	+
Зуклопентиксола ацетат (клопиксол-акуфаз)	50-200 в/м	3-4 суток	D - блокада, 5-HT - слабая блокада	+	+++ / ++	-	+++
Зуклопентиксола деканоат (клопиксол-депо)	200-750 в/м	2-3 недели	D - блокада, 5-HT - слабая блокада	+	++	+ / -	+
Флупентиксола деканоат (флюанксол -депо)	20-200 в/м	2-3 недели	D - блокада, 5-HT – умеренная блокада	+	+	++ / +	+ / -
Флуфеназина деканоат (модитен-депо)	25-100 в/м	2-4 недели	D - блокада, 5-HT – умеренная блокада	+	+	+	+ / -
Рisperидон длительного действия	25-50 мг.экв в/м	2 недели	D и 5-HT – сбалансированная блокада	+	+	+++	-
Палиперидона пальмитат (Ксеплион)	25-150 мг.экв в/м	4 недели	D и 5-HT – сбалансированная блокада	-	+	+++	+++ / ++





**ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ**

**АНТИАСТЕНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**



# ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ: КЛАССИФИКАЦИЯ

- **Амфетамины**

- производные арилалкиламина (фенилалкиламина): амфетамин
- производные фенилалкилпиперидина: метилфенидат, пемолин

- **Сиднонимины** (производные фенилалкилсиднонимина):

- мезокарб (сиднокарб)
- сиднофен

- **Производные метилксантина:** кофеин.

- **Производные пропиламина:** атомoksetин (стратерра)

- **Препараты других фармакологических групп с психостимулирующим действием:**

- сальбутиамин
- **этилтиобензимидазола гидробромид (бемитил)**
- деанола ацеглумат
- меклофеноксат
- семакс
- **ладастен**

**Разрешены  
для  
применения  
в РФ**

# СИДНОНИМИНЫ (сиднокарб, сиднофен)

## Побочные эффекты, ограничивающие применение препарата при сопутствующих СЗ:

- головная боль
- расстройства сна
- снижение аппетита
- умеренное повышение АД
- аллергические реакции

## Противопоказания:

- психомоторное возбуждение
- цереброваскулярная патология
- болезни артериальная гипертензия
- беременность

# ЛАДАСТЕН

- **Производное адамантана**
- **Механизм действия: активация синтеза и выброса дофамина**  
*[Морозов И.С. с соавт., 1999; Сюняков С.А. с соавт., 2006; Neznamov G.G., Bochcarev V.K., Seredenin S.B., 1994]*
- **Широкий спектр клинической активности:**
  - активирующий эффект
  - селективное анксиолитическое действие
  - иммуностимулирующее действие
  - элементы актопротекторной активности
- **Отсутствие аддиктивных, гипноседативных и миорелаксантных свойств, выраженных явлений гиперстимуляции**





# ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ – ИСТОРИЯ НОРМОТИМИКИ

- **1949 г., J. Cade (Австралия): открытие в антиманиакальных свойств лития**
- **1967-68 г.г., M. Schou и K. Vaastrup: профилактические свойства лития, выражающиеся в сглаживании аффективных колебаний при биполярных аффективных расстройствах**
- **В России соли лития**
  - **применялись с 1959 г. М.Е. Вартаняном в Институте психиатрии АМН СССР (в настоящее время НЦПЗ РАМН)**
  - **в качестве профилактического средства систематически использовались с 1971 г.**  
[Нуллер Ю.Л., Смулевич А.Б. и др., 1971]
- **В последующем свойства были выявлены у некоторых антиконвульсантов — карбамазепин, соли вальпроевой кислоты**

# **ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ – ИСТОРИЯ НООТРОПЫ**

- **1963 г.: начало формирования группы ноотропных препаратов**
  - **выявлено особое, отличное от всех остальных классов психотропных средств, действие некоторых производных ГАМК на ЦНС**
- **Позже обнаружены нейропротективные свойства этих препаратов в условиях гипоксии, интоксикации, травматического поражения**

## ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ – ИСТОРИЯ

- Таким образом, всего за одно 10-летие было создано 6 важнейших классов психотропных средств:
  - Нейролептики
  - Антидепрессанты
  - Нормотимики
  - Транквилизаторы
  - Стимуляторы
  - Ноотропы