



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)

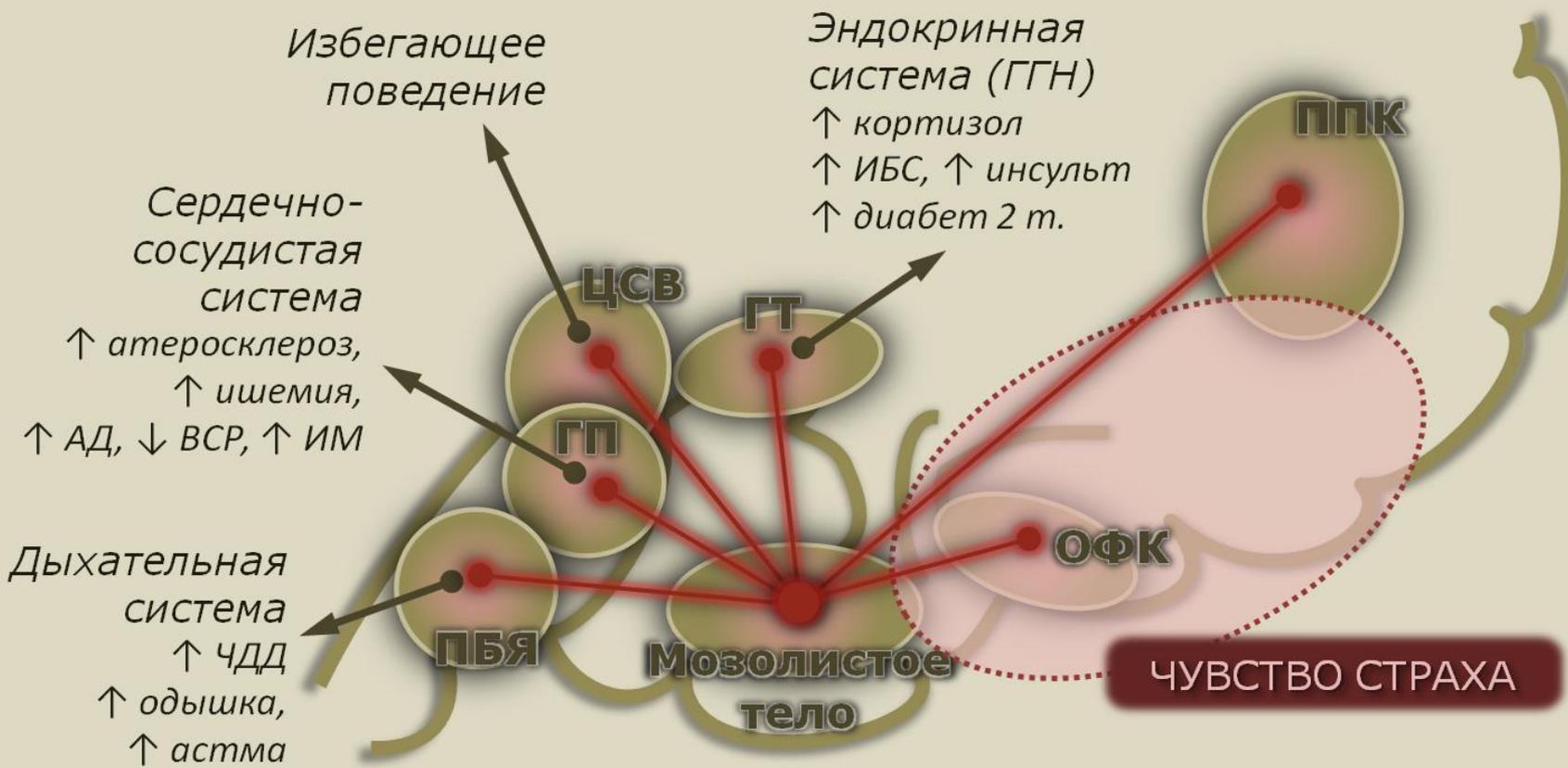
**ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ
ПРОИЗВОДНЫЕ**

.....

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

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ТРЕВОГИ

1



ГП – голубое пятно (locus coeruleus)

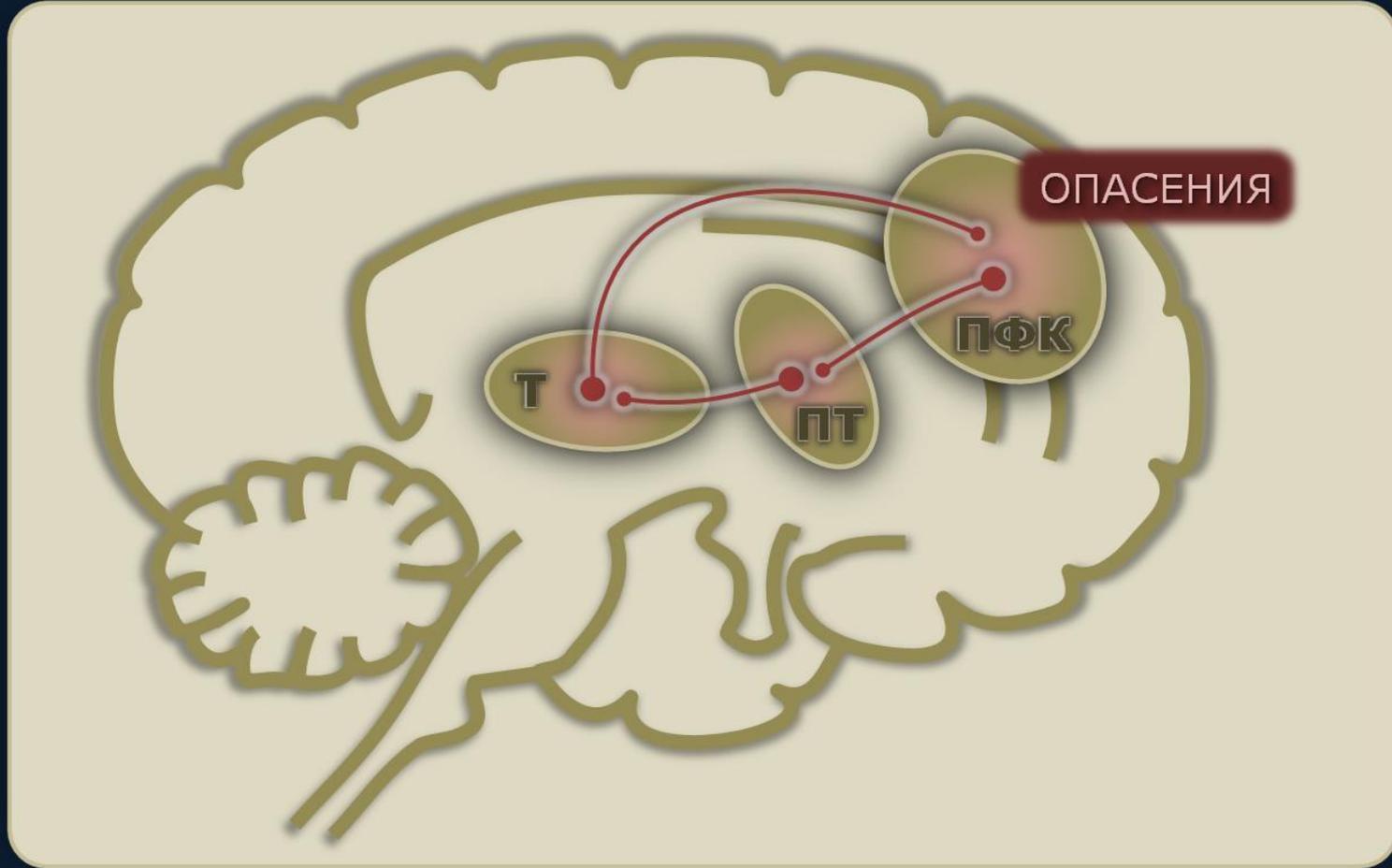
ГТ - гипоталамус

ОФК – орбито-фронтальная кора

ПБЯ – парабульбарные ядра

ППК - передняя поясная кора

ЦСВ – центральное серое вещество



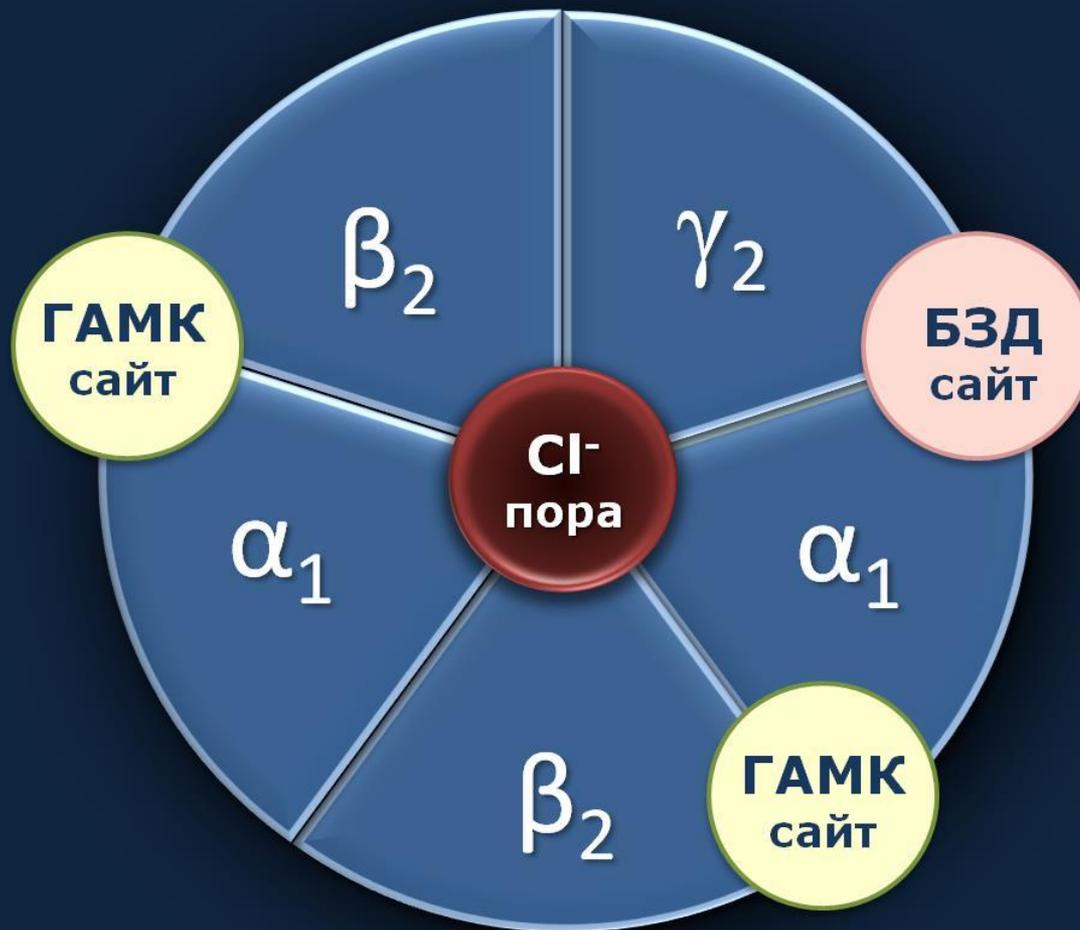
ПФК – префронтальная кора

ПТ – полосатое тело (striatum)

Т - таламус

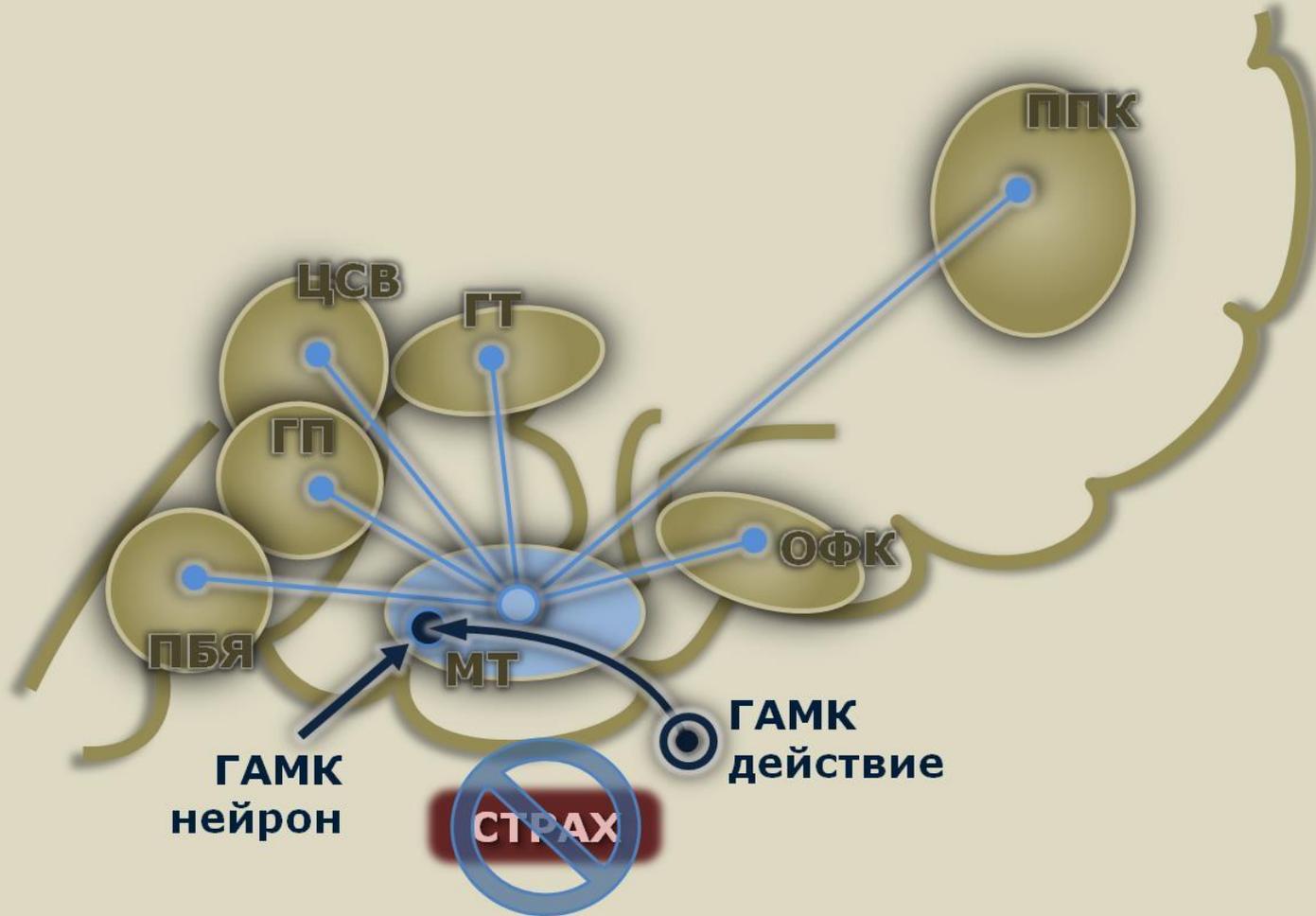
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

ГАМК - рецептор



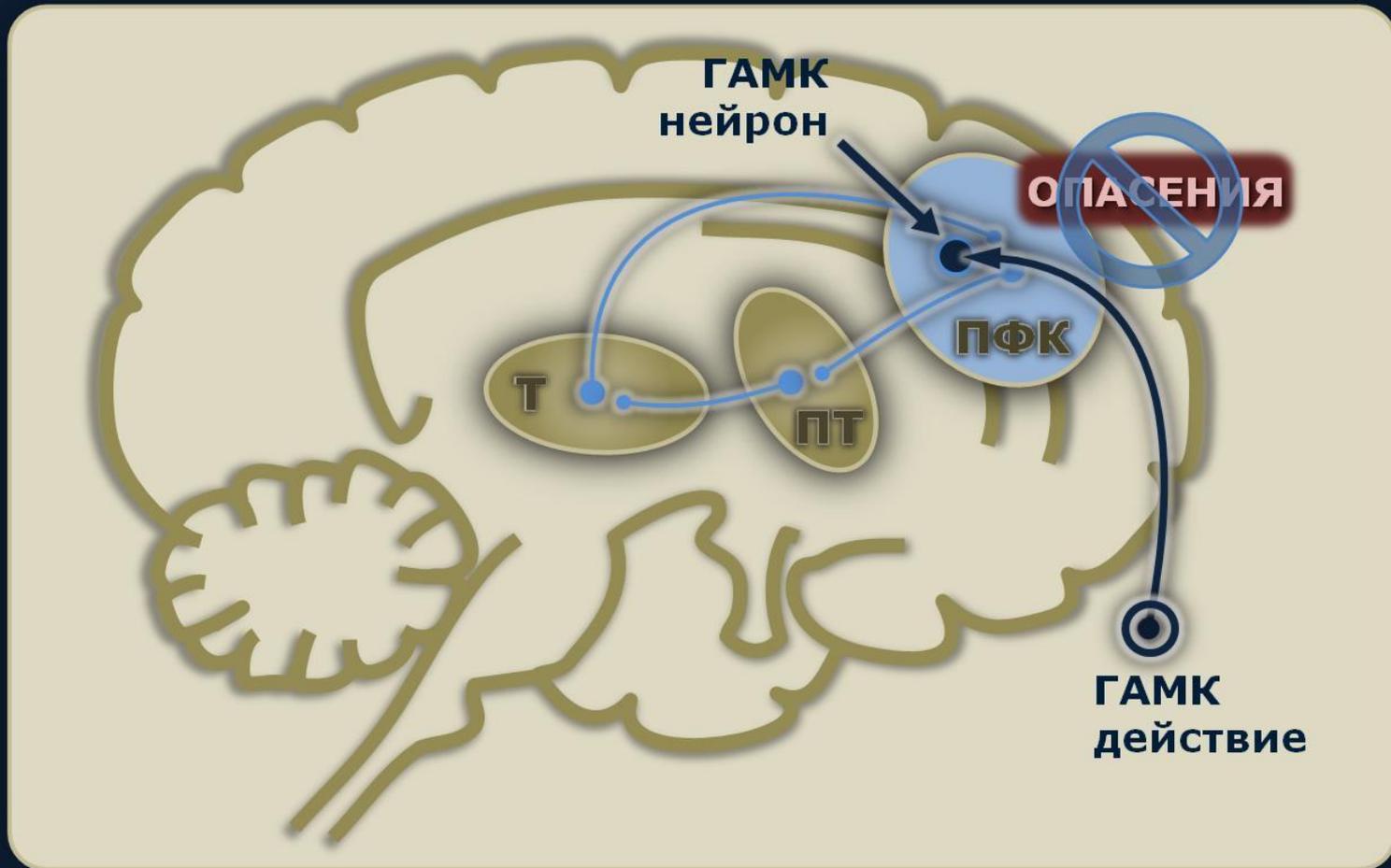
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

1



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

2



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)
Алпразолам (ксанакс)	6-20
Лоразепам (лорафен)	8-25
Оксазепам (тазепам)	5-15
Темазепам (сигнопам)	5-10
Тофизопам (грандаксин)	6-8
Феназепам	10-18
Хлордиазепоксид (элениум)	6-12

ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

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

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 P (пептидный нейротрансмиттер - передача болевых импульсов)

- антагонисты субстанции P

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНАЯ (ГГТ) СИСТЕМА

(гипотиреозидизм - причина депрессии; Asher, 1949)

ВТОРАЯ СИГНАЛЬНАЯ СИСТЕМА

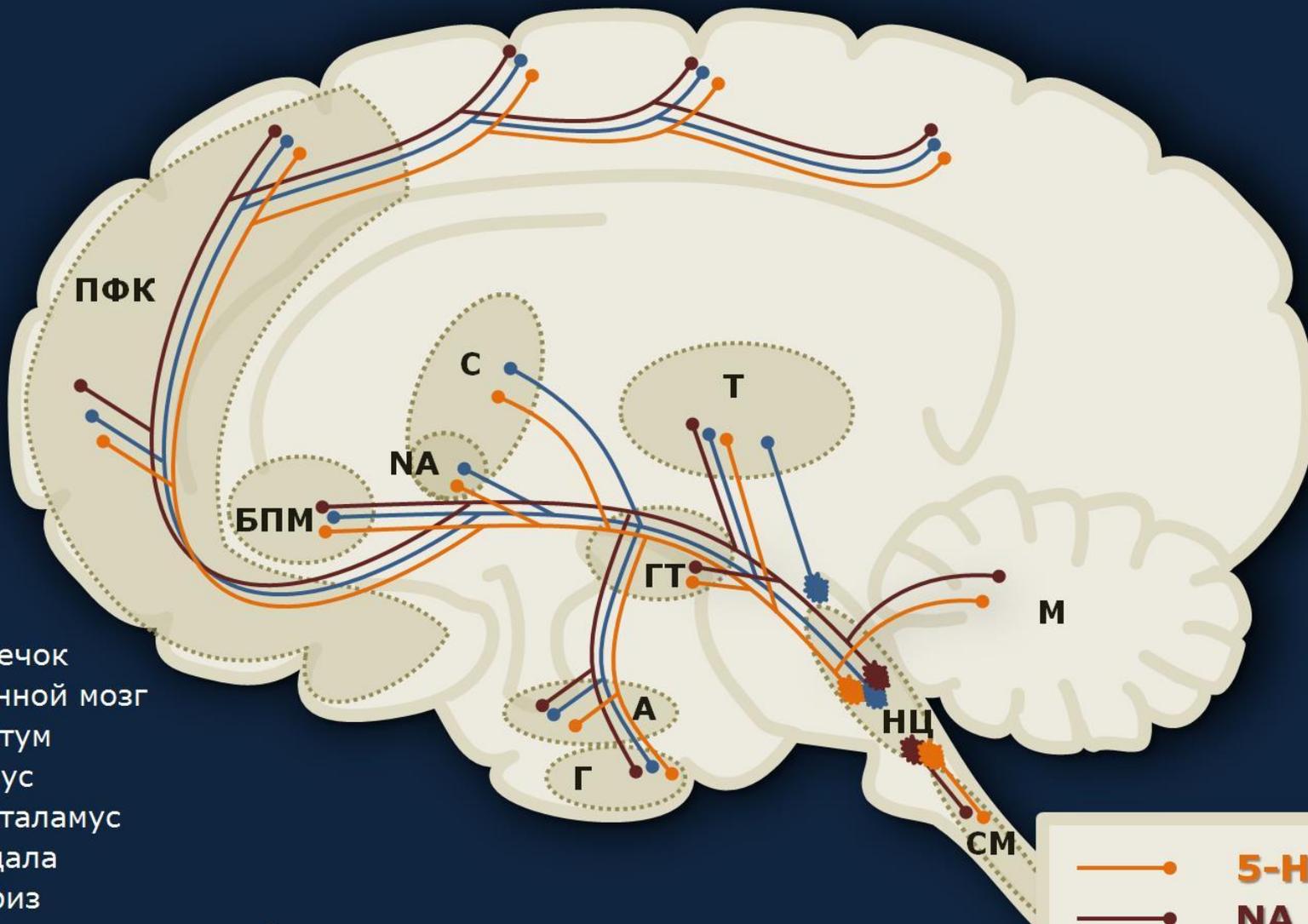
Влияние на вещества, участвующие в процессе внутриклеточной передачи действия антидепрессантов

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

ЦИТОКИНЫ: СВЯЗЬ МЕЖДУ СТРЕССОМ И ДЕПРЕССИЕЙ

(иммунные нарушения)

ОСНОВНЫЕ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНЫЕ ПУТИ

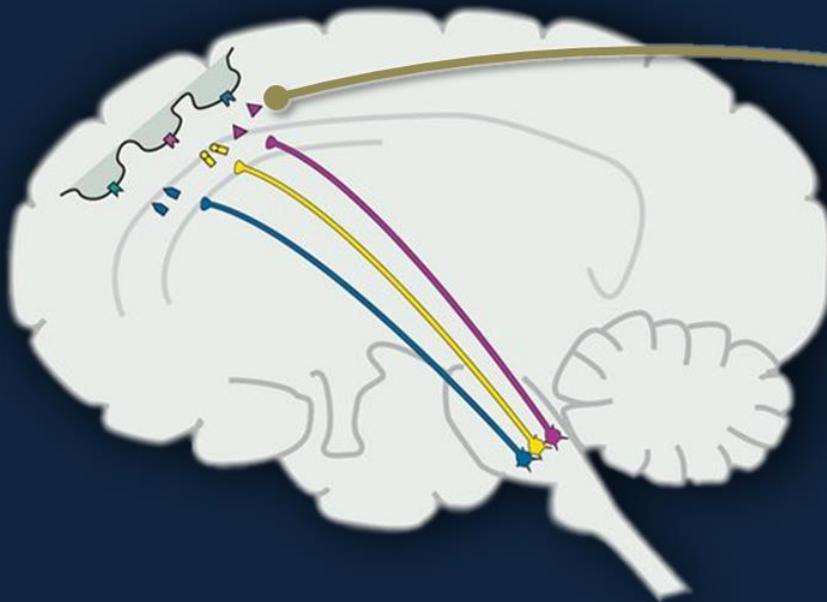


- М – мозжечок
- СМ – спинной мозг
- С – стриатум
- Т – таламус
- ГТ – гипоталамус
- А – амигдала
- Г – гипофиз
- НЦ – нейротрансмиттерный центр ствола мозга
- ПФК – префронтальная кора
- БПМ – базальная переднемозговая область
- NA – nucleus accumbens

	5-HT
	NA
	DA

МОНОАМИНОВАЯ ТЕОРИЯ ДЕПРЕССИИ

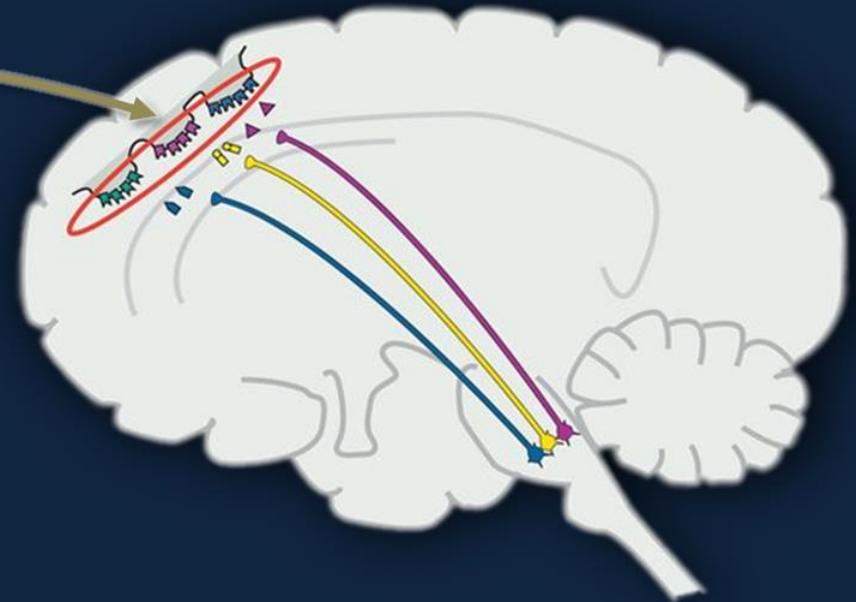
**КЛАССИЧЕСКАЯ
МОНОАМИНОВАЯ ТЕОРИЯ ДЕПРЕССИИ:
ДЕФИЦИТ МОНОАМИНОВ**



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

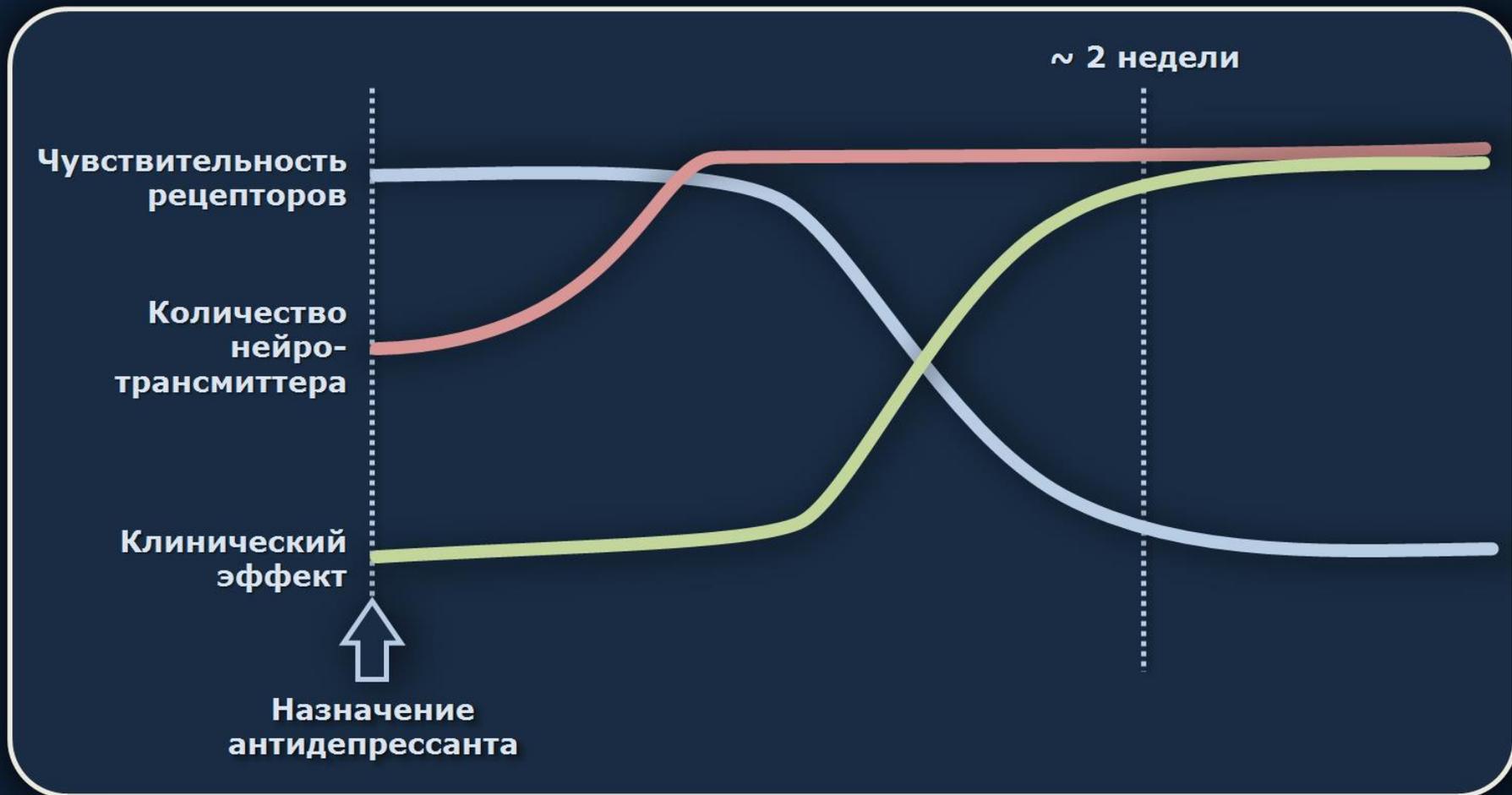
**Причина мании –
избыток
моноаминов**

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

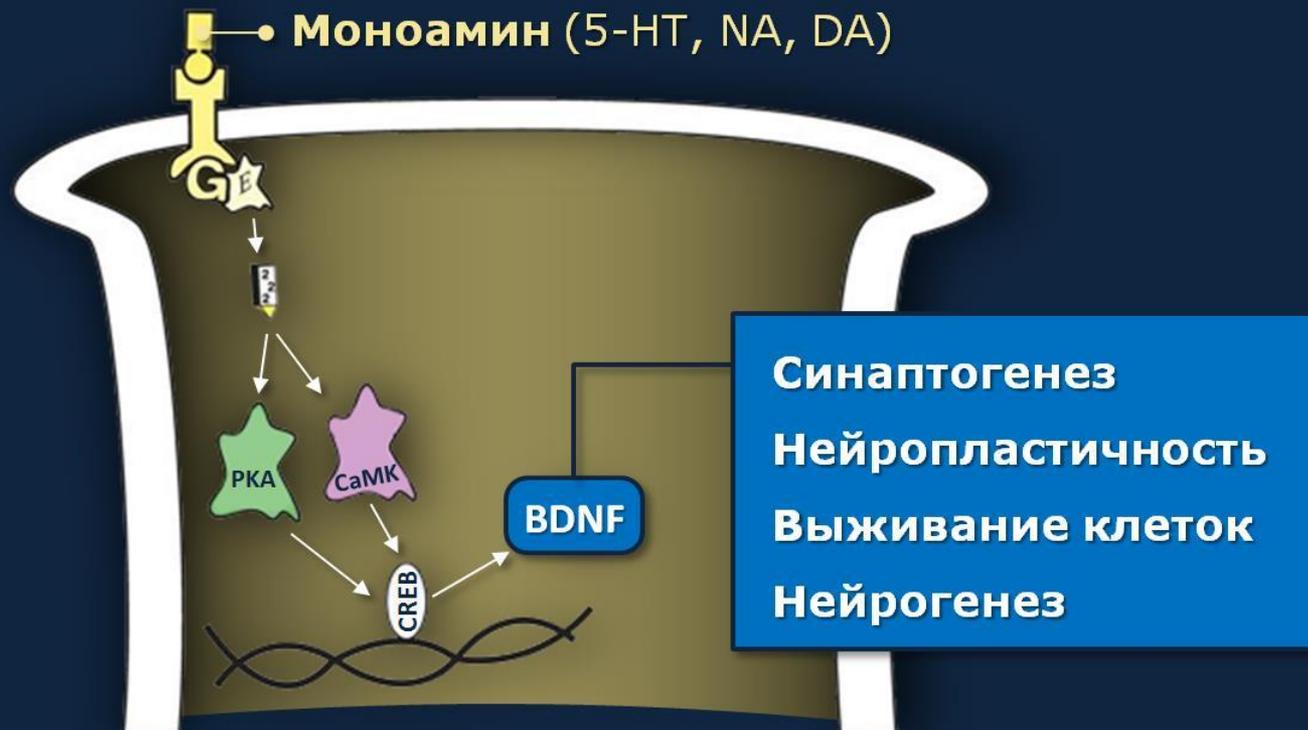


**Причина депрессии –
увеличение числа
рецепторов
вследствие недостаточности
моноаминов:
серотонина, норадреналина и
дофамина**

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

Амплифицированный 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-HT_{2C} рецепторов (**АМАСР**)

агомелатин

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

вортиоксетин

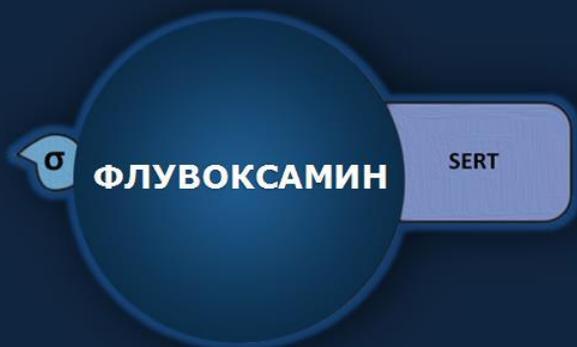
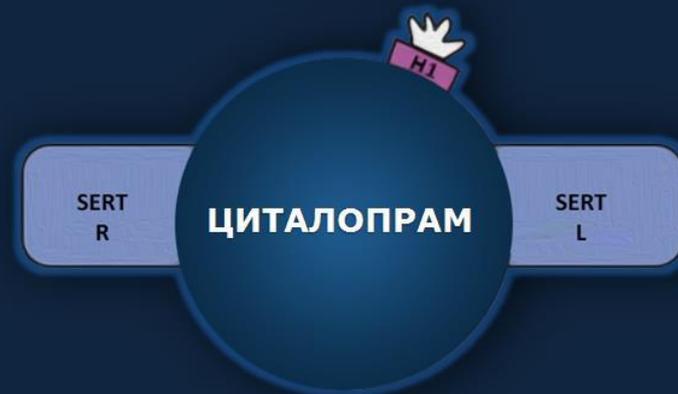
Донаторы метильных групп

адеметионин

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ (ТЦА)



СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРТОНИНА (СИОЗС)



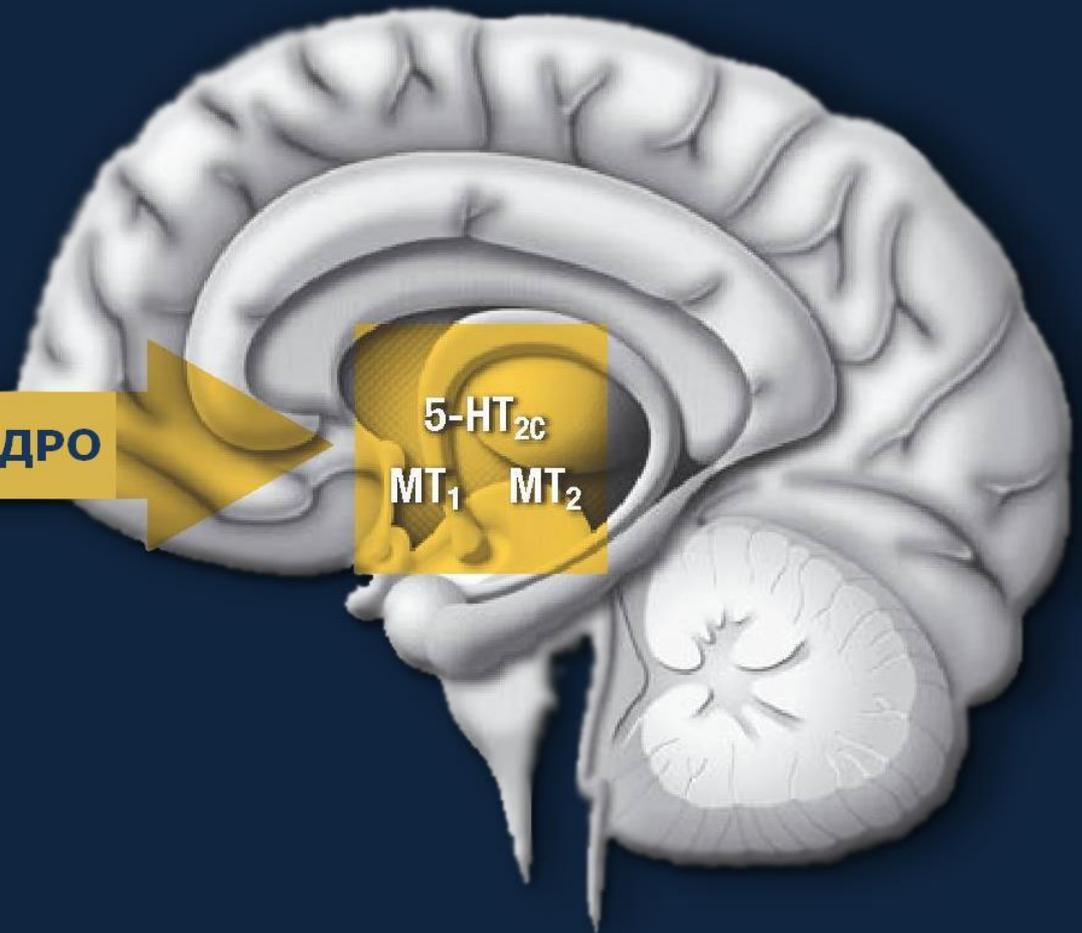
АНТИДЕПРЕССАНТЫ ДРУГИХ ГРУПП



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)
Пароксетин	<ul style="list-style-type: none"> • депрессии • ОКР • ГТР • паническое расстройство • социальная фобия • ПТСР 	≥ 18 лет ≥ 7 лет ≥ 18 лет ≥ 18 лет ≥ 8 лет ≥ 18 лет	Не влияет	Не требуется
Сертралин	<ul style="list-style-type: none"> • депрессии • ОКР • паническое расстройство • социальная фобия • ПТСР 	≥ 18 лет ≥ 6 лет ≥ 18 лет ≥ 18 лет ≥ 18 лет	Повышает всасывание, сокращает срок действия	Не требуется
Флувоксамин	<ul style="list-style-type: none"> • депрессии • ОКР 	≥ 18 лет ≥ 8 лет	Не влияет	Не требуется
Флуоксетин	<ul style="list-style-type: none"> • депрессии • ОКР • нервная булимия 	≥ 18 лет ≥ 18 лет ≥ 18 лет	Не влияет	↓ 2 раза
Циталопрам	<ul style="list-style-type: none"> • депрессии • ОКР • паническое расстройство 	≥ 18 лет ≥ 18 лет ≥ 18 лет	Не влияет	Не требуется
Эсциталопрам	<ul style="list-style-type: none"> • депрессии • ОКР • паническое расстройство • социальная фобия 	≥ 18 лет ≥ 18 лет ≥ 18 лет ≥ 18 лет	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

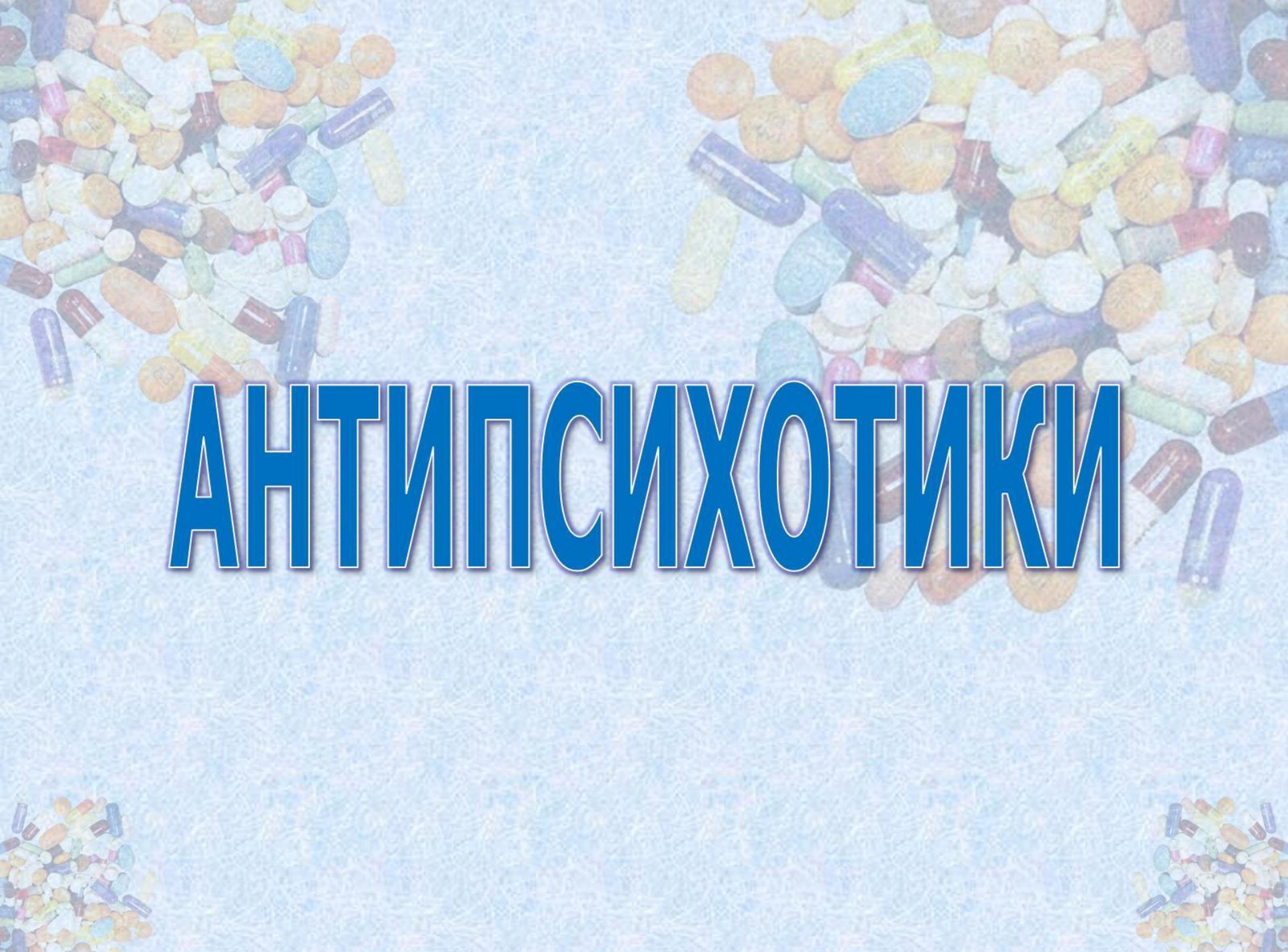
(стимуляция аппетита)

- **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

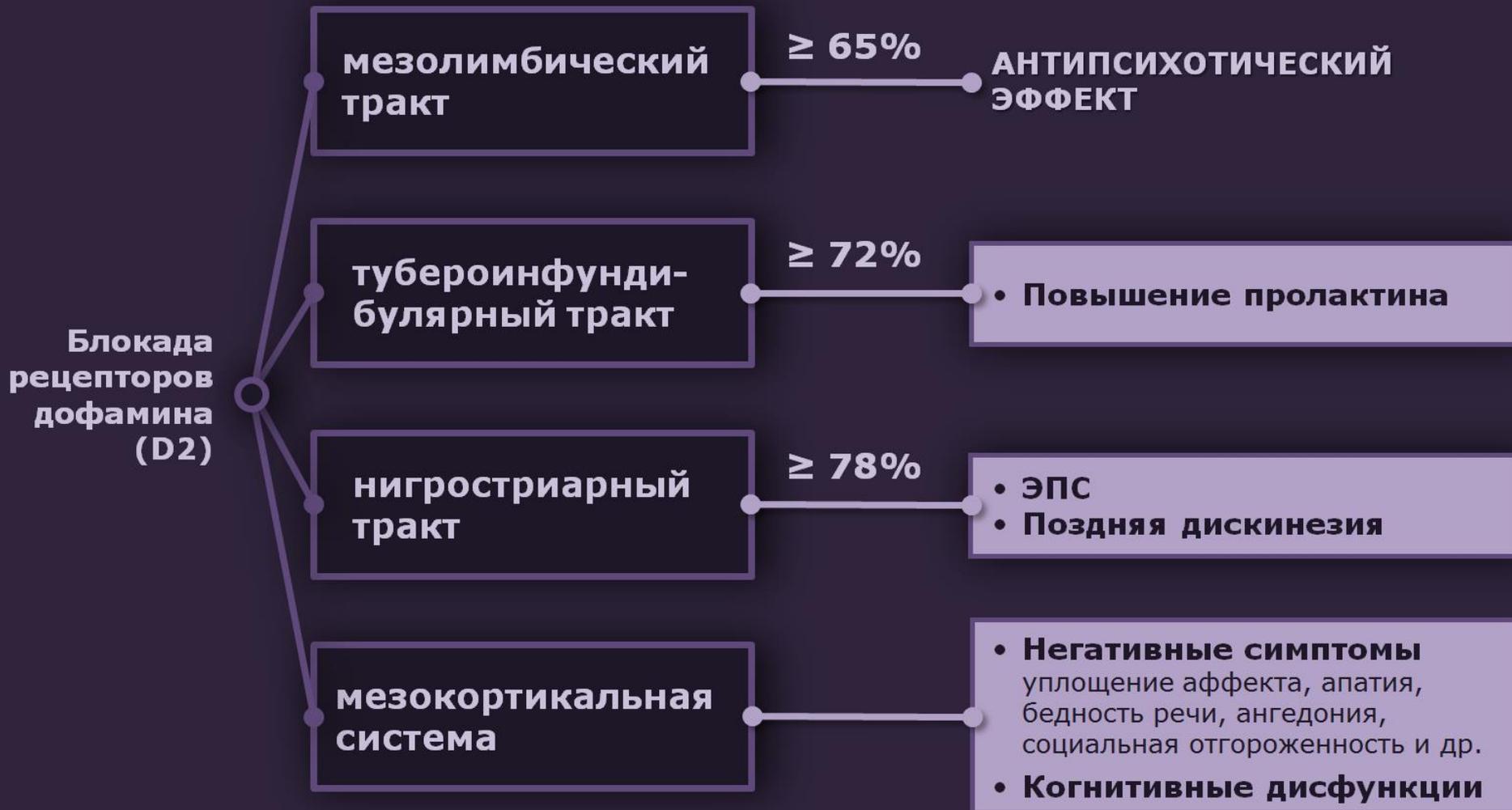


Гены кодируют минимальные
молекулярные аномалии, которые в
процессе развития под влиянием
эпигенетических факторов (стресс)
реализуются в болезни

АНТИПСИХОТИКИ



АНТИПСИХОТИКИ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ



Типичные АП \longrightarrow 75 – 80% D2

АТИПИЧНЫЙ АНТИПСИХОТИК

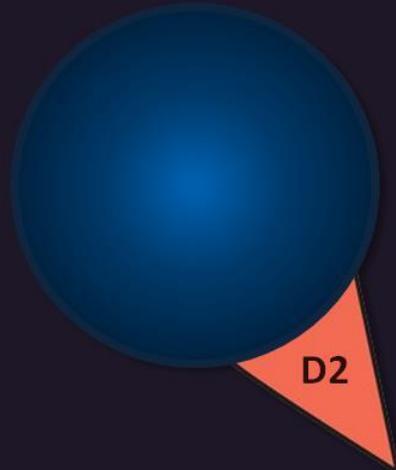
УЗКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

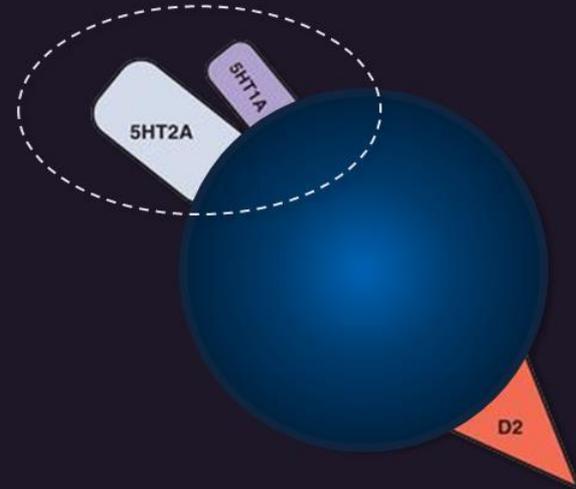
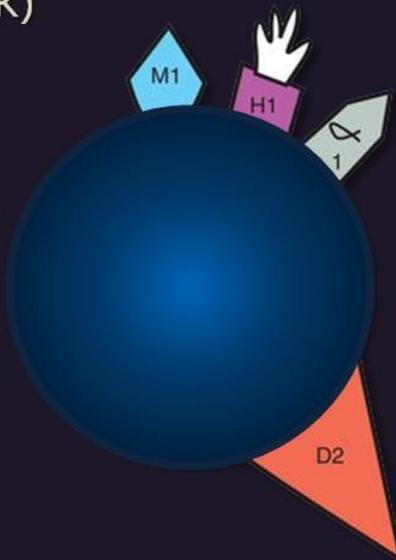
РАСШИРЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

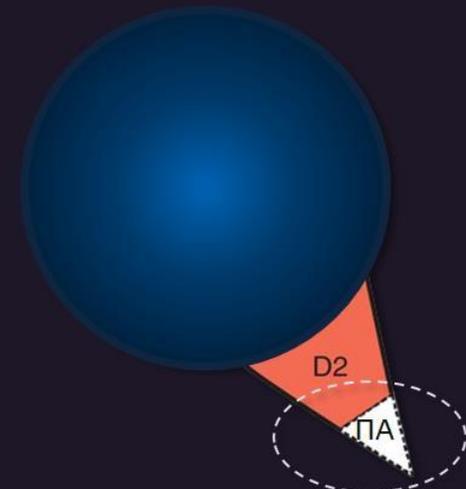
АНТИПСИХОТИКИ



**ТИПИЧНЫЙ АНТИПСИХОТИК
(НЕЙРОЛЕПТИК)**



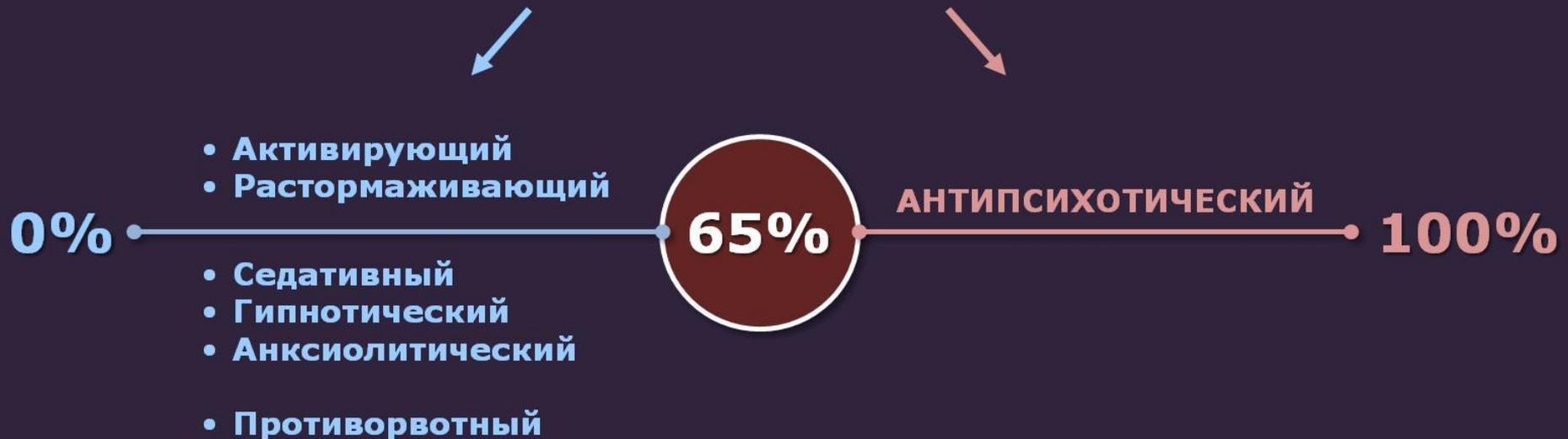
АТИПИЧНЫЙ АНТИПСИХОТИК



АНТИПСИХОТИКИ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

«АНТИПСИХОТИЧЕСКИЙ ПОРОГ»

КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАДЫ D2 РЕЦЕПТОРОВ



АТИПИЧНЫЕ АНТИПСИХОТИКИ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ



АТИПИЧНЫЕ АНТИПСИХОТИКИ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ



АНТИПСИХОТИКИ



АНТИПСИХОТИКИ: КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ



АТИПИЧНЫЕ АНТИПСИХОТИКИ

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:

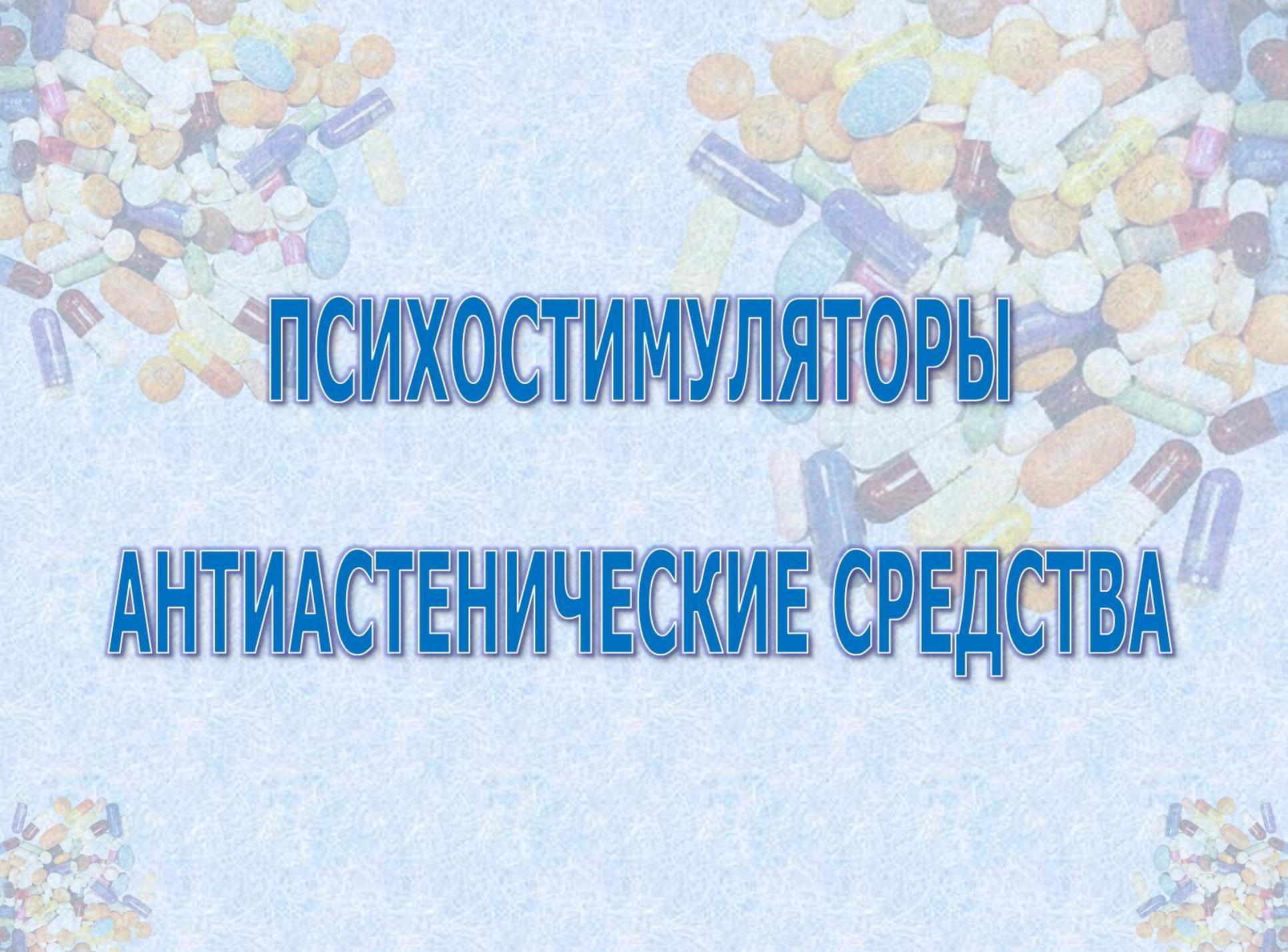
амисульпирид (солиан)

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