

# Психотропные средства угнетающего типа действия

***Кафедра фармакологии***

***Заведующий кафедрой***

***Заслуженный деятель науки РФ,***

***д.м.н., профессор, Волчегорский И.А.***

# Психотропные средства

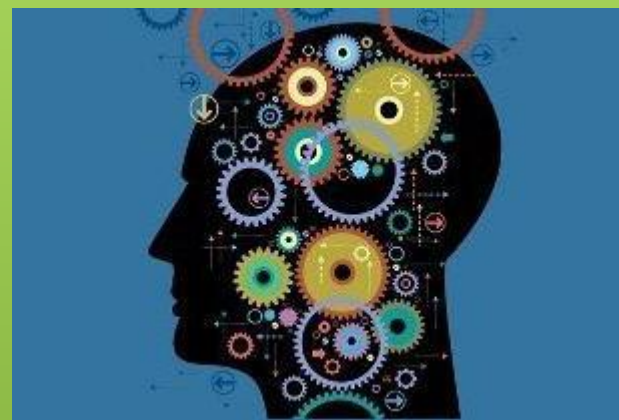
это ЛС, упорядочивающие настроение, поведение, эмоции; т.е. нормализующие психическую деятельность человека.

Изучение психотропных средств является предметом психофармакологии, которая была выделена в отдельное направление в 1952 году.



# НЕЙРОЛЕПТИКИ

Это ЛС, способные купировать психомоторное возбуждение различного происхождения, ослаблять расстройства восприятия, мышления и социального поведения в рамках психоза.



# Нейролептики обладают двумя видами действия:

- **1) антипсихотическое** (устранение продуктивной психотической симптоматики - бред, галлюциноз, антисоциальное поведение и стойкие изменения личности)
- **2) психоседативное** действие (устранение психомоторного возбуждения и эмоционального напряжения)

# ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- I. Типичные нейролептики - вызывают экстрапирамидные нарушения, используются в основном для купирования продуктивной симптоматики психозов (бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение, нерациональные умозаключения)
- II. Атипичные нейролептики - практически не вызывают экстрапирамидных нарушений, могут купировать и негативную симптоматику психозов (апатия, неряшливость, сужение социальных контактов и интересов, прогрессирующее слабоумие, снижение уровня эмоционального реагирования)

# Хлорпромазин - эталонный нейролептик.

Его фармакодинамика  
складывается из:

- 1) влияния на ЦНС
- 2) влияния на периферическую НС
- 3) влияния на функции исполнительных органов
- 4) влияния на обмен веществ





# ВЛИЯНИЕ НА ЦНС

1) Антипсихотическое действие.

Механизм:

- блокирует рецепторы D2 подтипа
- блокирует  $\alpha$  - адренорецепторы
- уменьшает выделение и обратный захват дофамина и норадреналина
- блокирует серотониновые рецепторы
- блокирует M-XP ЦНС
- блокирует H1 гистаминовые рецепторы

Все изложенное приводит к разобщению потока патологической импульсации к коре больших полушарий через мезолимбическую систему



# ВЛИЯНИЕ НА ЦНС

2) Психоседативное действие.

□ Механизм тот же, но большую роль играет блокада адренорецепторов, холинорецепторов и рецепторов гистамина.

Психоседативное действие реализуется на уровне лимбической системы, ростральных отделов РФ и коры мозга.





# ВЛИЯНИЕ НА ЦНС

- 3) Потенцирующий эффект в отношении действия других средств депримирующих (угнетающих) ЦНС. Этот эффект касается психотропного действия этилового алкоголя, средств для наркоза, снотворных, транквилизаторов и анальгетиков.
- 4) Противорвотное действие и подавление икоты. Связано с блокадой дофаминовых и серотониновых рецепторов в триггер зоне рвотного центра (дно IV желудочка)
- 5) Угнетение центра терморегуляции (развитие гипотермии)
- 6) Угнетение сосудодвигательного центра (гипотония)



# ВЛИЯНИЕ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

- I. Аfferентный отдел (местнораздражающее действие, сменяющееся слабым местно анестезирующим эффектом)
- II. Эfferентный отдел ( $\alpha$ -адренолитическое действие, M-холинолитическое действие)

# ВЛИЯНИЕ НА ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ОРГАНЫ

## а) Сердечно-сосудистая система

Влияние на сердце - прямое угнетающее; но развивается рефлекторная тахикардия в ответ на гипотонию.

Гипотензия - развивается из-за:

- подавления прессорных рефлексов на фоне угнетения вазоактивных центров коры, гипоталамуса и продолговатого мозга
- блокады  $\alpha_1$ -адренорецепторов сосудов
- прямого спазмолитического действия на гладкую мускулатуру сосудистой стенки

## б) Система органов дыхания

- Оказывает слабое бронхолитическое действие
- В больших дозах угнетает дыхательный центр

## в) Гладкая мускулатура внутренних органов

- Снижение тонуса и сократительной активности ЖКТ, желчевыводящих и мочевыводящих путей (за счет прямого спазмолитического и атропиноподобного действия)

г) **Противоаллергическое действие** - за счет блокады гистаминовых рецепторов H<sub>1</sub>-подтипа.

# Влияние на обмен веществ

Снижает основной обмен (уменьшает теплопродукцию и потребность в кислороде) и вызывает гипотермию за счёт:

- Снижения теплопродукции - угнетение гипоталамического центра теплопродукции, снижение мышечной активности.
- Увеличивает теплоотдачу - за счёт периферической вазодилатации.

В итоге снижает температуру тела (особенно при низкой температуре окружающей среды)

# ПОКАЗАНИЯ:

I. В психиатрии - нейролептики используются для лечения психотических расстройств различного происхождения.

□а) для купирования острого психомоторного возбуждения назначают нейролептики с выраженным психоседативным действием (хлорпромазин, дроперидол, хлорпротиксен)

□б) для длительного лечения психоза применяют нейролептики с минимально выраженным психоседативным действием (галоперидол, атипичные нейролептики). При этом следует помнить, что по мере увеличения дозы различия между нейролептиками по выраженности психоседативного действия сглаживаются.

II. В анестезиологии - для нейролептанальгезии используют дроперидол в сочетании с фентанилом (комбинированный препарат - таламонал).

III. Нейролептики используют как противорвотные средства при рвоте центрального генеза, которая может развиваться при:

□интоксикациях (экзо- и эндогенных)

□приеме противоопухолевых препаратов

□при острой лучевой болезни

IV. Для создания искусственной гипотермии при некоторых хирургических вмешательствах

V. Для купирования гипертонических кризов (используют нейролептики с достаточной  $\alpha$ -адренолитической активностью - хлорпромазин и дроперидол)

VI. В реаниматологии - нейролептики в сочетании с кровезаменителями могут использоваться для лечения шоковых состояний с централизацией кровообращения.



# НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- 1) психоседативное действие
- 2) экстрапирамидные расстройства (особенно для фенотиазиновых нейролептиков и для галоперидола), обусловленные блокадой дофаминовых рецепторов D2 подтипа в полосатом теле. Для лечения лекарственного паркинсонизма эффективен тригексифенидил. При длительном применении нейролептиков может развиваться тардивная или поздняя дискинезия (непроизвольные хореоподобные движения лица, губ, тела, конечностей). Она связана с компенсаторным увеличением чувствительности стриарных дофаминовых рецепторов. Лечение поддается плохо. Необходимо прекратить прием или снизить дозу нейролептика, отменить тригексифенидил и другие препараты с центральным антихолинергическим эффектом. Эффективным может оказаться назначение бензодиазепинов.



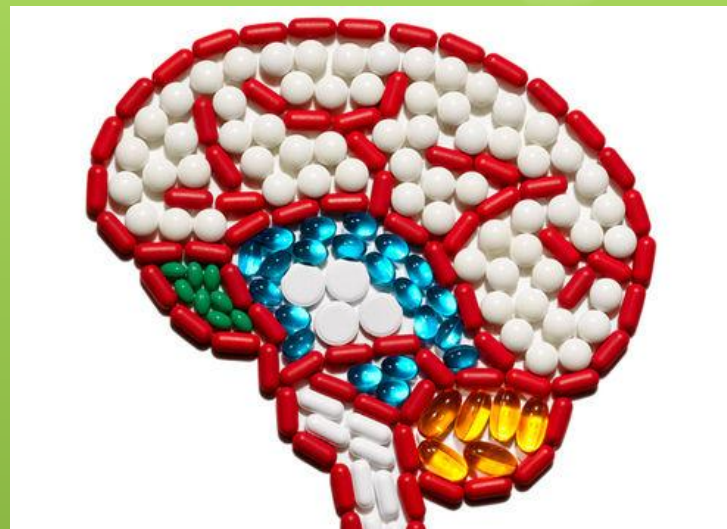
# НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- 3) ортостатическая гипотония (особенно при применении хлорпромазина)
- 4) атропиноподобное действие
- 5) местно раздражающее действие (особенно при применении хлорпромазина), приводит к развитию диспепсии при назначении внутрь; к развитию флебитов при внутривенном введении и инфильтратов при внутримышечном введении)



# НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- 6) злокачественный нейролептический синдром - развивается при длительном применении высоких доз нейролептиков - связан с чрезмерной чувствительностью некоторых больных к экстрапирамидным эффектам нейролептиков. Начальный симптом - выраженная ригидность мышц. Затем начинает повышаться температура с частым развитием критической гипертермии, приводящей к отеку мозга. Лихорадка при этом сопровождается стрессорным лейкоцитозом, что может обусловить ложное суждение об инфекции. Одновременно развивается тахипноэ и тахикардия. Нарастание этой симптоматики может привести к развитию комы и последующей гибели больного. Значительный вклад в механизмы развития лихорадки вносит нарушение потоотделения из-за М-холинолитического действия нейролептиков.



# НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- 7) фотосенсибилизация и пигментация кожи (особенно фенотиазины)
- 9) угнетение миелопоэза, лейкопения в 0,5% случаев - агранулоцитоз (галоперидол)
- 10) токсический гепатит в 2% случаев (особенно хлорпромазин)
- 11) эндокринные нарушения (галакторея-аменорея у женщин, импотенция и гинекомастия у мужчин)
- 12) акатизия – двигательное беспокойство
- 13) острая дистония (дискинезия) - спастические сокращения мышц и необычные движения языка, лица, шеи



# ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- 1) лейкопения
- 2) заболевания печени и почек
- 3) экстрапирамидные расстройства
- 4) беременность
- 5) гиперпролактинемия





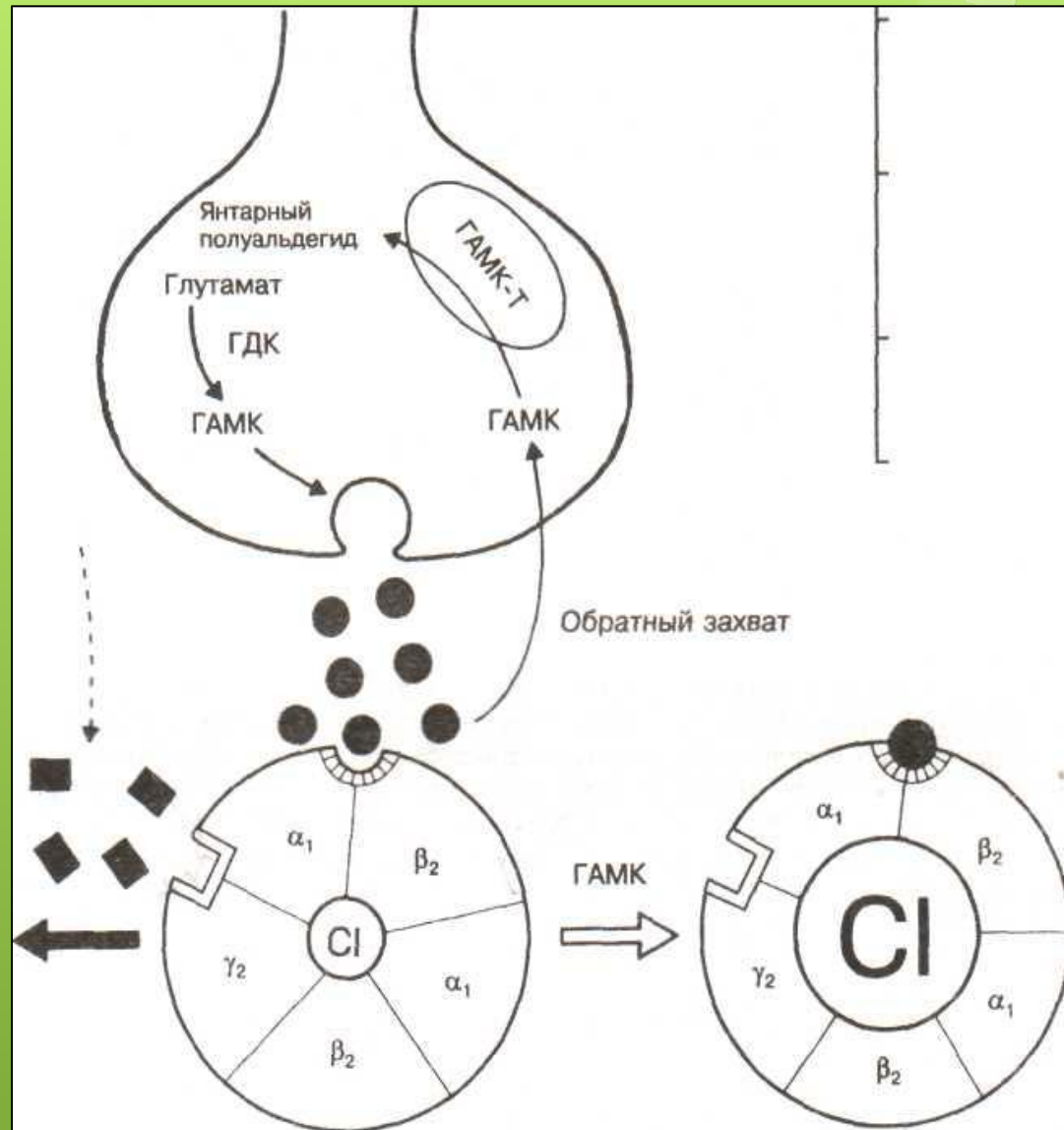
# Анксиолитические средства

Это психотропные средства, способные устранять тревогу, страх, психоэмоциональное напряжение. Применяются с 1955 года. По потребительскому спросу уступают лишь аспирину.



# Производные бензодиазепина





# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

связывание с  $\gamma$ -субъединицей ГАМК<sub>A</sub>-БДЗ-комплекса → повышение чувствительности к ГАМК 2 $\alpha$  и 2 $\beta$  -субъединиц → **увеличение частоты открытия хлорных каналов** → гиперполяризация и ↑ тормозного потенциала постсинаптических мембран нейронов ретикулярной активирующей системы ствола мозга.

# Спектр эффектов БДЗ:

- анксиолитический (снижают страх, тревогу, оптимизируют реакцию на стрессоры повседневной жизни, но в отличие от алкоголя сохраняют критическое отношение к собственным действиям и окружающей обстановке)
- гипно-седативное действие (см. лекцию по снотворным)
- потенцирование эффекта других нейродепримирующих средств (средств для наркоза, снотворных, анальгетиков, этанола)
- противосудорожное действие (клоназепам, диазепам)
- центральное миорелаксирующее действие (усиление тормозных влияний ГАМК-эргических нейронов на мотонейроны спинного мозга) - вялость, слабость.
- вегетостабилизирующее действие - в связи с анксиолитическим и гипно-седативным действием препятствуют развитию стрессогенных изменений функционального состояния вегетативной нервной системы



# Сравнительная характеристика

**бромдигидрохлорфенилдиазепам**  
- самый активный (эталонный)  
БДЗ по всем фармакологическим  
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

Общее название	Фирменное название	Начало действия	Продолжительность действия	Обычная суточная дозировка
Алпразолам	Xanax®	Среднее	Средняя	0,25-0,5 мг 3 р/д
Хлордиазепоксид	Librium®	Среднее	Большая	5-10 мг 3-4 р/д
Хлоразепат	Tranxen®	Быстрое	Большая	15-60 мг/д отдельными дозами
Диазепам	Valium®	Быстрое	Большая	2-10 мг 2-4 р/д
Лоразепам	Ativan®	Среднее	Средняя	1 мг 2-3 р/д
Галазапам	Raxipam®	Среднее	Большая	20-40 мг 3-4 р/д
Празепам	Centrax®	Медленное	Большая	20-60 мг/д отдельными дозами
Оксазепам	Serax®	Средне-медленное	Средне-короткая	10-15 мг 3-4 р/д
Флуразепам	Dalmane®	Быстро-среднее	Большая	30 мг
Темзапам	Restoril®	Среднее	Средняя	15-30 мг

# Сравнительная характеристика

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



**Оксазепам** - 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.



# Фармакокинетика Бензодиазепинов

- они липофильны
- хорошо абсорбируются из ЖКТ
- хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер
- метаболизируются в печени (часть метаболитов сохраняет фарм. активность)
- имеют длительный период полувыведения (склонны к материальной кумуляции)





# Показания



- неврозы, психопатии, алкогольный абстинентный синдром
- неврозоподобные состояния при соматических заболеваниях (ИБС, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки)
- судорожный синдром (при эпилепсии, столбняке, лихорадке и черепно-мозговых травмах) - можно использовать диазепам
- гипертонус мышц (при черепно-мозговых травмах, инсультах)
- инсомнии (нитразепам, мидазолам)
- премедикация (диазепам, мидазолам)
- атаральгезия (транквиаланальгезия) - сочетание БДЗ (диазепам) с наркотическими анальгетиками (промедол, пентазоцин, фентанил) - применяется для купирования выраженного болевого синдрома любой этиологии с целью предотвращения болевого шока
- состояние выраженного психо-эмоционального стресса у здорового человека

# Нежелательные побочные эффекты:

- вялость, сонливость, мышечная слабость, атаксия
- расстройства памяти (гипомнезия)
- привыкание (развитие толерантности)
- лекарственная зависимость (при употреблении в течении более чем 1 месяца, при употреблении больших доз, при злоупотреблении алкоголем и наркотиками в анамнезе, на фоне расстройств личности) – при резкой отмене - феномен отдачи (синдром отмены - нарушения сна, увеличенная психоэмоциональная возбудимость, тревожность, может развиваться судорожный синдром, симпатикотония)



# Противопоказания:

- профессиональные (расстройства внимания)
- нельзя употреблять в сочетании со спиртными напитками
- глаукома
- беременность и лактация
- атаксия
- заболевания печени, почек
- сердечная и дыхательная недостаточность



Спасибо за внимание

