Рязанский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова
кафедра фармакологии с курсом фармации ФДПО

Нейролептики и транквилизаторы

доцент, к.м.н. А.В. Щулькин

Определение

Антипсихотические средства (нейролептики) - лекарственные средства, обладающие антипсихотическими свойствами, т.е. способностью устранять продуктивную симптоматику психозов.

Шизофрения

- **Шизофрения** (с греч. означает расщепление души: шизо — расщепляю, френ — душа) — хроническое заболевание, протекающее с психотическими симптомами и характеризующееся потерей связи с реальностью, галлюцинациями, бредом **(позитивная симптоматика)**, нарушениями мышления и жизнедеятельности человека в профессиональной и социальной сферах.
- При шизофрении присутствуют и **негативные (дефицитарные) симптомы**, включающие эмоциональную индифферентность, бедность речи, ангедонию и ассоциальность.

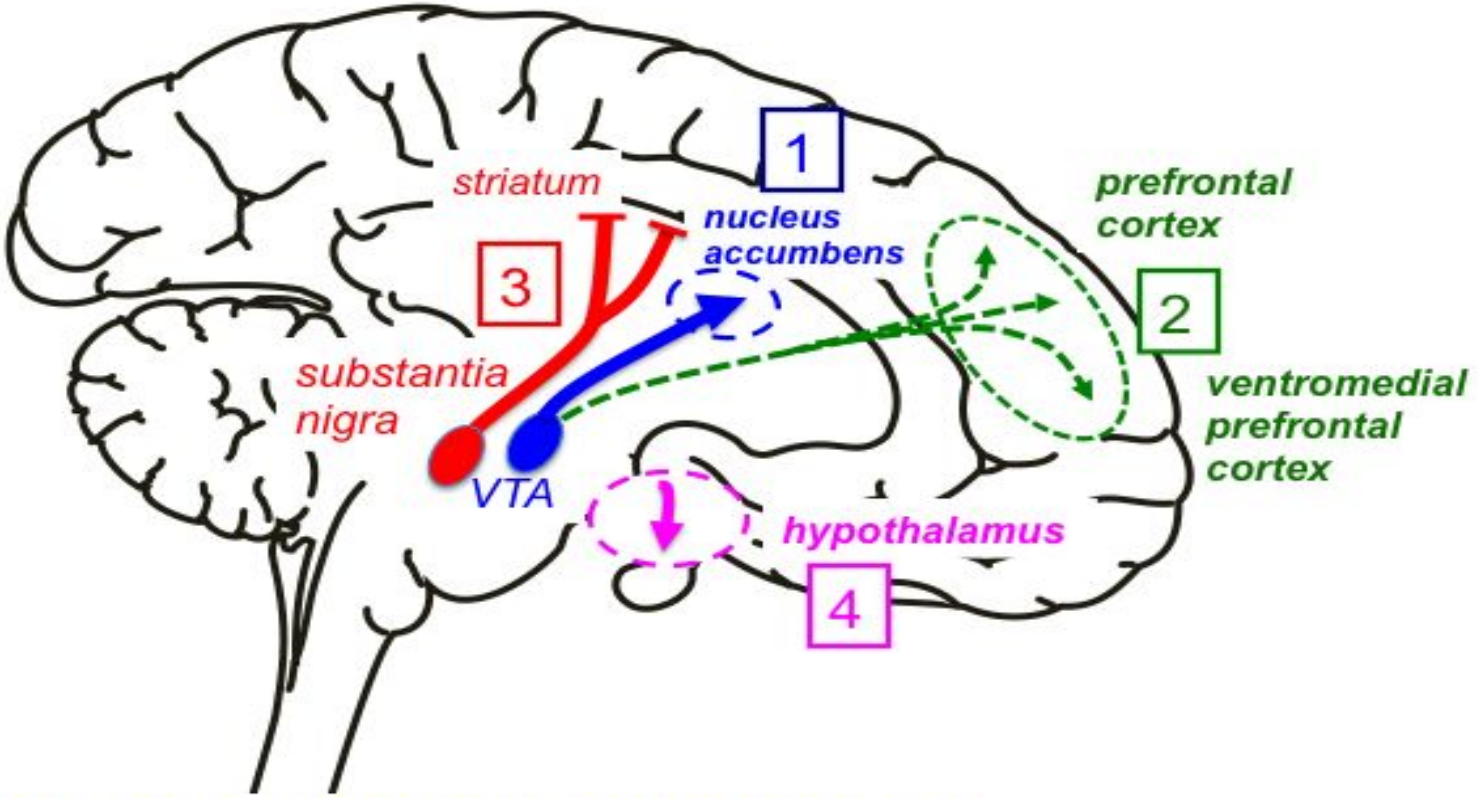
Клинический пример

- Luke, a 22-year-old young man is brought into the emergency department by a concerned sister. He has recently been evicted from an apartment he shared with a girlfriend after he stole money from her checking account to buy cocaine. Over the past 6 months, Luke has developed bizarre behavior patterns. He sometimes sits for hours without moving or talking. At other times he seems perfectly fine until he is asked what he is thinking, and he describes concerns that other people are reading his mind and trying to control his thoughts. Luke has lost three jobs in the past year after he repeatedly accused coworkers and his boss of talking about him whenever he leaves the room. On occasion, he mentions hearing his mother talking to him, although she passed away 5 years ago. Luke has stopped bathing and shaving, and wears the same clothing every day. He recently took up smoking and goes through 3 packs a day. When asked questions by the attending physician Luke appears emotionless, talks in a low monotone voice, and has trouble paying attention during a conversation.

Клинический пример

Люк, 22-летний молодой человек, попадает в отделение неотложной помощи в сопровождении сестры. Недавно он был выселен из квартиры, которую он снимал с подругой, после того, как он украл деньги у «хозяйки» квартиры, чтобы купить кокаин. За последние 6 месяцев у Люка появилось странное поведение. Он иногда сидит часами, не двигаясь и не разговаривая. В других случаях он выглядит прекрасно, пока его не спросят, что он думает, и он жалуется на то, что другие люди читают его мысли и пытаются контролировать свои мысли. Люк потерял три работы в прошлом году после того, как он неоднократно обвинял коллег и своего босса в разговорах о нем, когда он покидал комнату. Иногда он упоминает, что его мать разговаривает с ним, хотя она скончалась 5 лет назад. Люк прекратил умываться и бриться, и каждый день носит одну и ту же одежду. На задаваемые вопросы Люк отвечает без эмоций низким монотонным голосом и не обращает внимания на собеседника во время разговора.

Патогенез Шизофрении

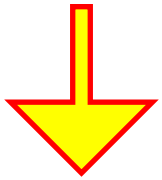


1) Mesolimbic (SCZ - increase in DA causes positive symptoms)
2) Mesocortical (SCZ – *DA hypoactivity*: negative & cognitive & affective symptoms)
3) Nigrostriatal (Drugs - EPS & TD drug side effects)
4) Tuberohypophyseal (Drugs - hyperprolactinemia side effects)

- Нарушение деятельности нигростриарной и мезолимбичекой систем – продуктивные, аффективные симптомы
- Нарушение деятельности мезокортикальной системы – негативные симптомы

Механизм действия типичных нейролептиков

- **Типичные нейролептики – блокируют D2-дофаминовые рецепторы в мезолимбической, мезокортикальной и нигростриарной системах, что приводит к подавлению продуктивной симптоматики**
- **Атипичные нейролептики блокируют также 5-HT_{2A}-серотониновые рецепторы**



За разработку дофаминэргической концепции патогенеза шизофрении и антипсихотического действия шведский ученый Арвид Карлсон в 2000 г был удостоен Нобелевской премии.

Классификация нейролептиков

I. Типичные антипсихотические средства

1. Производные фенотиазина

Хлорпромазина гидрохлорид (Аминазин)
Левомепромазин
Трифлуоперазина гидрохлорид (Трифтазин, Стелазин), Тиоридазин (Сонапакс)

2. Производные бутирофенона

Галоперидол
Дроперидол

3. Производные тиоксантена

Хлорпротиксен (Труксал)

Классификация нейролептиков

II. Атипичные антипсихотические средства

Клозапин

Оланзапин

Рисперидон

Арипипразол

Зипрасидон

Эффекты типичных нейролептиков

1. **Антипсихотическое действие** – блокада D2-дофаминовых рецепторов в мезолимбической системе
2. **Психоседативное действие** - блокада a-адрено-, М-холино- и Н1-гистаминовых рецепторов в ретикулярной формации и рецепторов дофамина в лимбической системе
3. **Гипотермическое действие** – угнетают тепловой центр гипоталамауса, блокируя его а-адренорецепторы и рецепторы серотонина. Расширяют сосуды кожи как антагонисты а-адренорецепторов
4. **Противорвотное действие** – блокада D2-дофаминовых рецепторов в триггерной зоне рвотного центра. Подавляют патологическую икоту.
5. **Ортостатическая гипотензия** – блокада а-адренорецепторов

Эффекты типичных нейролептиков

6. **Изменение секреции гормонов.** Повышают секрецию пролактина. Снижение секреции гормона роста, гонадотропных гормонов гипофиза, эстрогенов и прогестерона.
7. **Блокада М-холинорецепторов**

Отличия атипичных нейролептиков

- Блокируют серотониновые рецепторы
- Не вызывают экстрапирамидные расстройства
- Влияют как на продуктивную, так и на негативную симптоматику

Сравнительная характеристика препаратов

Препарат	Блокирует рецепторы	Антипсихотическое действие	Психоседативное действие	Экстрапирамидные расстройства
Аминазин	D2, D3, aAP, 5-HT2A, MXP, H1	++	++++	++
Тиоридазин	D2, D3, aAP, 5-HT2A, MXP, H1	+	+++	+
Хлорпротиксен	D1,D2, aAP, 5-HT2A, MXP	++	+++	+
Трифтазин	D2, aAP, 5-HT2A	+++	++	+++
Дроперидол	D2, aAP, 5-HT2A	++	++++	+
Галоперидол	D2, D3, 5-HT2A	+++	++	+++
Сульпирид	D2, D3	++	-	+
Клозапин	D4, aAP, H1, 5-HT2A, 5-HT2C, MXP	+++	++++	-
Оланзапин	D4, aAP, H1, 5-HT2A,MXP	+++	+	-

MyShared

Показания

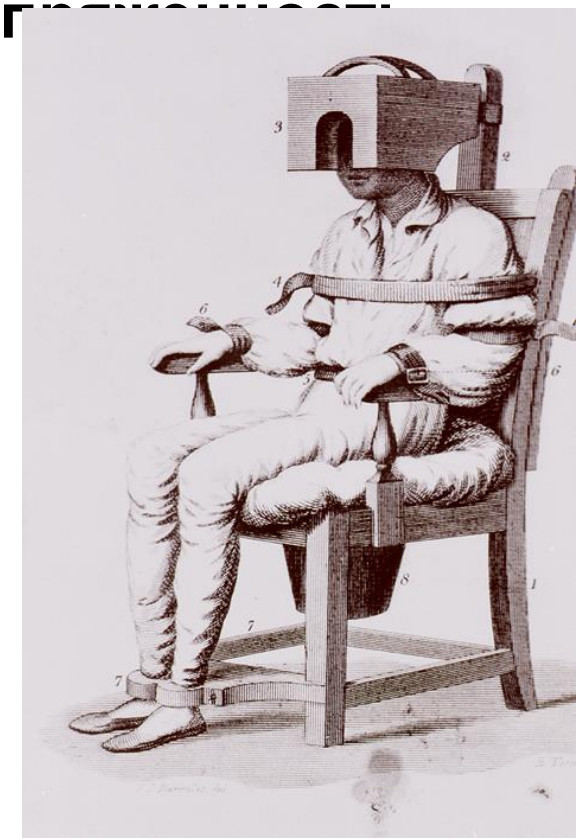
- Шизофрения
- Острые алкогольные психозы
- Психические заболевания, сопровождающиеся психомоторным возбуждением, страхом, бессонницей
- Рвота
- Болезнь Меньера
- Артериальная гипертензия, особенно у лиц с повышенной эмоциональностью
- Нейролептаналгезия

Побочные эффекты нейролептиков

- **Паркинсонизм** – олигокинезия, ригидность, тремор, маскообразное лицо (5-30 дни)
- **Нейролептический злокачественный синдром** - кататония, ступор, гипертермия, аритмия, рабдомиолиз, почечная недостаточность, летальность 10-20% (2-3 неделя)
- **Дискинезия (ранняя и поздняя)** – мигание, спазм век, гримасы, непроизвольные облизывания, хореоатетоз
- Гипотония
- Сухость слизистых оболочек

Транквилизаторы

Транквилизаторы (анксиолитические средства (транквилизаторы, от лат. *tranquillare* — спокойствие, покой) — лекарственные средства, устраняющие чувство страха, тревогу, внутреннюю эмоциональную нагр



Проявление тревоги

- **Обсессия** – непроизвольное, непреодолимое возникновение чуждых личности больного, обычно неприятных мыслей, представлений, воспоминаний, сомнений, страхов, влечений, действий при сохраненном критическом отношении к ним
- **Фобия** – навязчивая, непреодолимая боязнь некоторых предметов, движений, действий, поступков, ситуаций
- **Ипохондрия** – болезненная мнительность с навязчивой идеей болезни и неприятными ощущениями в различных областях тела, тревожные опасения по поводу состояния своего здоровья с обостренным самонаблюдением

Патогенез тревоги

- У тревожных людей и при генерализованных тревожных расстройствах уменьшена активность ГАМК-ергической тормозящей системы префронтальной коры, снижена плотность и наблюдается генетически детерминированная модификация бензодиазепиновых рецепторов. Это приводит к измению фильтрации информации, поступающей в сознание, — предпочтение отдается информации, связанной с потенциальной угрозой, все остальные впечатления и воспоминания

Классификация

I. Производные бензодиазепина

1) Седативные транквилизаторы

- Диазепам
- Феназепам
- Лоразепам
- Хлордиазепоксид

2) Дневные транквилизаторы (седативный, снотворный и миорелаксирующий эффекты выражены в минимальной степени)

- Медазепам
- Тофизопам

Бензодиазепины

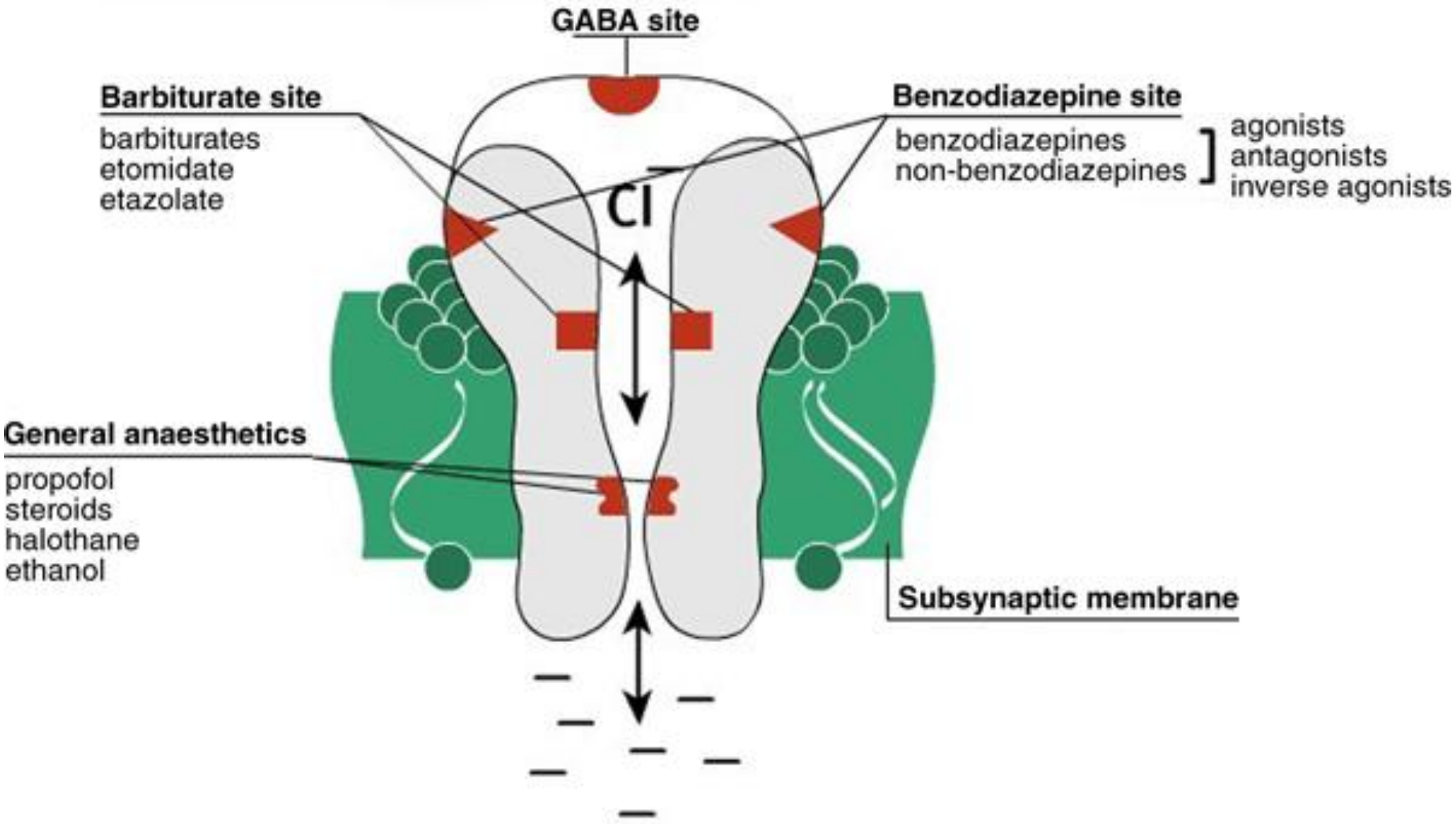
- **Длительного действия ($t_{1/2}$ - 24—48 ч)**
  - диазепам
  - феназепам
  - хлордиазепоксид
- **Средней продолжительности действия ($t_{1/2}$ - 6-24 ч)**
  - алпразолам
  - оксазепам
- **Короткой продолжительности действия ($t_{1/2}$ менее 6ч)**
  - мидазолам)

Транквилизаторы

II. Анксиолитики небензодиазепиновой структуры

- Буспирон
- Афобазол
- Мебикар
- Атаракс

Производные бензодиазепина
Механизм действия



Эффекты

1) Транквилизирующий (противотревожный)
2) Седативный
3) Снотворный
4) Миорелаксирующий
5) Противосудорожный

Снотворное действие

- Производные бензодиазепина облегчают засыпание, снижают число ночных пробуждений и двигательную активность во сне, удлиняют сон.
- В структуре сна, вызванного бензодиазепинами со средней продолжительностью эффекта и длительного действия, преобладает II фаза медленного сна, хотя III — IV стадии и быстрый сон сокращаются меньше, чем при назначении барбитуратов.
- Постсомническое действие проявляется сонливостью, вялостью, мышечной

Противосудорожное действие

- **Связано с подавлением эпилептогенной активности вследствие усиления тормозных ГАМК-ергических процессов в ЦНС**

Миорелаксирующее действие

- **Механизм миорелаксирующего действия бензодиазепинов точно не установлен, однако считают, что в развитии этого эффекта играет важную роль угнетение спинальных полисинаптических рефлексов и нарушение их супраспинальной регуляции (центральное миорелаксирующее действие).**

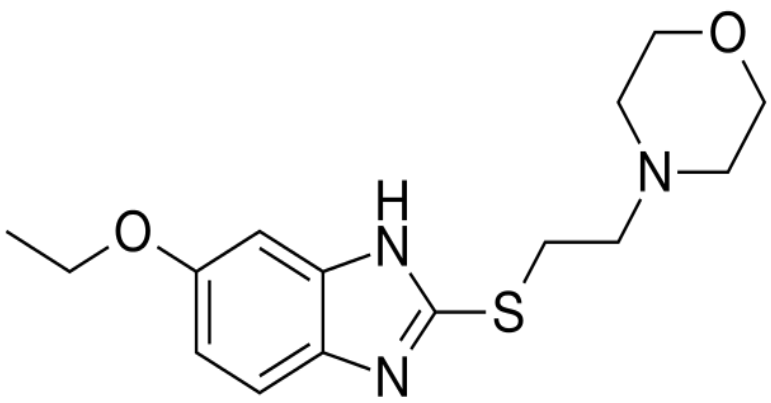
Показания

- Тревога
- Нарушение сна
- Невроз
- Судороги

Побочные эффекты

- сонливость
- замедление реакции
- снижение психической и двигательной активности
- мышечная слабость
- атаксия
- сухость во рту

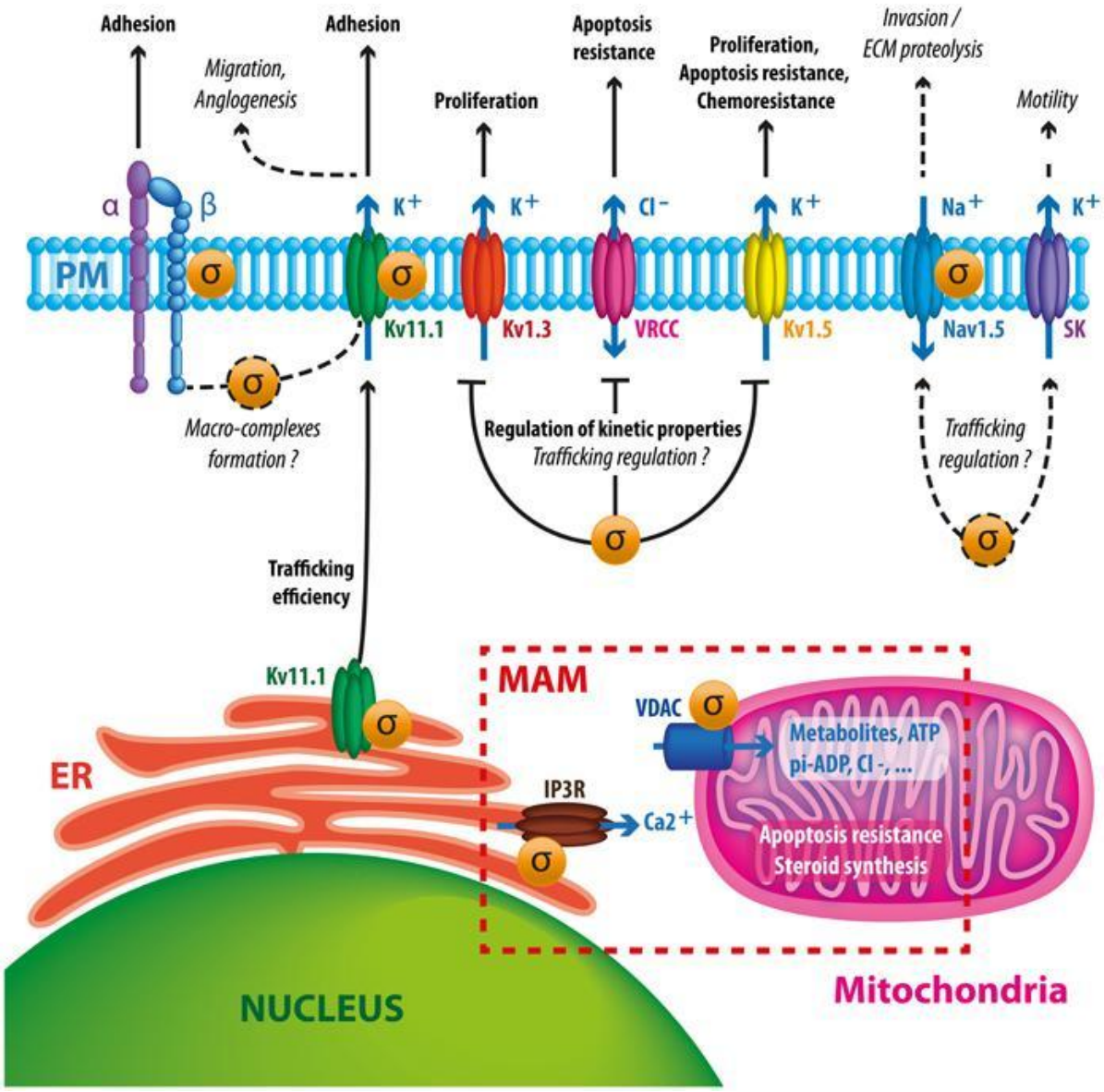
Афобазол



Афобазол (фабомотизола дигидрохлорид) – оригинальный отечественный селективный анксиолитик с нейропротекторной активностью.

С.Б. Середенин, М.В. Воронин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т.72, №1. – С.3–11.

Механизм действия



Показания

- Генерализованные тревожные расстройства
- Неврастения
- Расстройства адаптации
- НЦД
- Нарушения сна, связанные с тревогой
- ПМС
- Алкогольный абстинентный синдром
- Облегчение синдрома отмены при отказе от курения

Буспирон

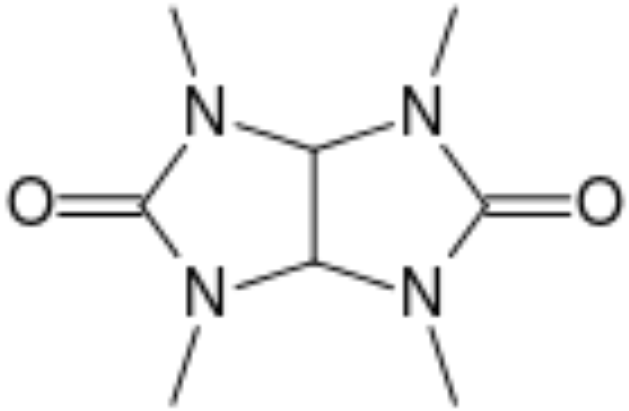
- Частичный агонист серотониновых 5-HT_{1A}-рецепторов.
- На бензодиазепиновые рецепторы препарат не влияет и вследствие этого не оказывает (в отличие от бензодиазепинов) стимулирующего эффекта на ГАМК-ергическую систему.

Буспирон

- Препарат является анксиолитиком без седативной активности. Кроме того, он не обладает противосудорожной и миорелаксирующей активностью. Недостатком препарата является то обстоятельство, что его анксиолитический эффект проявляется только через 2 нед от начала приема. Препарат практически не вызывает лекарственную зависимость, развитие привыкания к препарату также выра жено слабо.

Адаптол, Мебикар (тетраметил тетраазабициклооктандион)

- **Механизм действия** - **окончательно не установлен**



- действует на лимбико-ретикулярный комплекс, на эмоциогенные зоны гипоталамуса, на 4 основные нейромедиаторные системы - ГАМК-, холин-, серотонин- и адренергическую, способствуя их сбалансированности и интеграции

- не оказывает периферического адреноблокирующего действия

Показания

- неврозы и неврозоподобные состояния
- улучшение переносимости нейролептиков и транквилизаторов с целью устранения вызываемых ими соматовегетативных и неврологических побочных эффектов
- кардиалгия различного генеза (не связанная с ИБС)
- никотиновая абстиненция

Противопоказания

- гиперчувствительность к компонентам препарата
- беременность
- период кормления грудью
- детский возраст до 18 лет

Спасибо за внимание!!!