

Нейролептики

Класс психотропных средств, обладающих способностью к купированию психопатологической симптоматики при шизофрении и других психозах.

Обладают способностью купировать психомоторное возбуждение различного генеза, ослаблять расстройства восприятия, мышления и социального поведения.

Основные симптомы-мишени действия нейролептиков.

«Продуктивная» психопатологическая симптоматика.

- Расстройства ощущений и восприятия
(галлюцинации)
- Расстройство мышления
(бред)
- Психомоторное возбуждение

«Негативная» психопатологическая симптоматика.

- **Изменения эмоциональной реактивности.**
(Эмоциональная тупость, апатия)
- **Изменения волевой деятельности.**
(Гипобулия, абулия, кататонические синдромы)

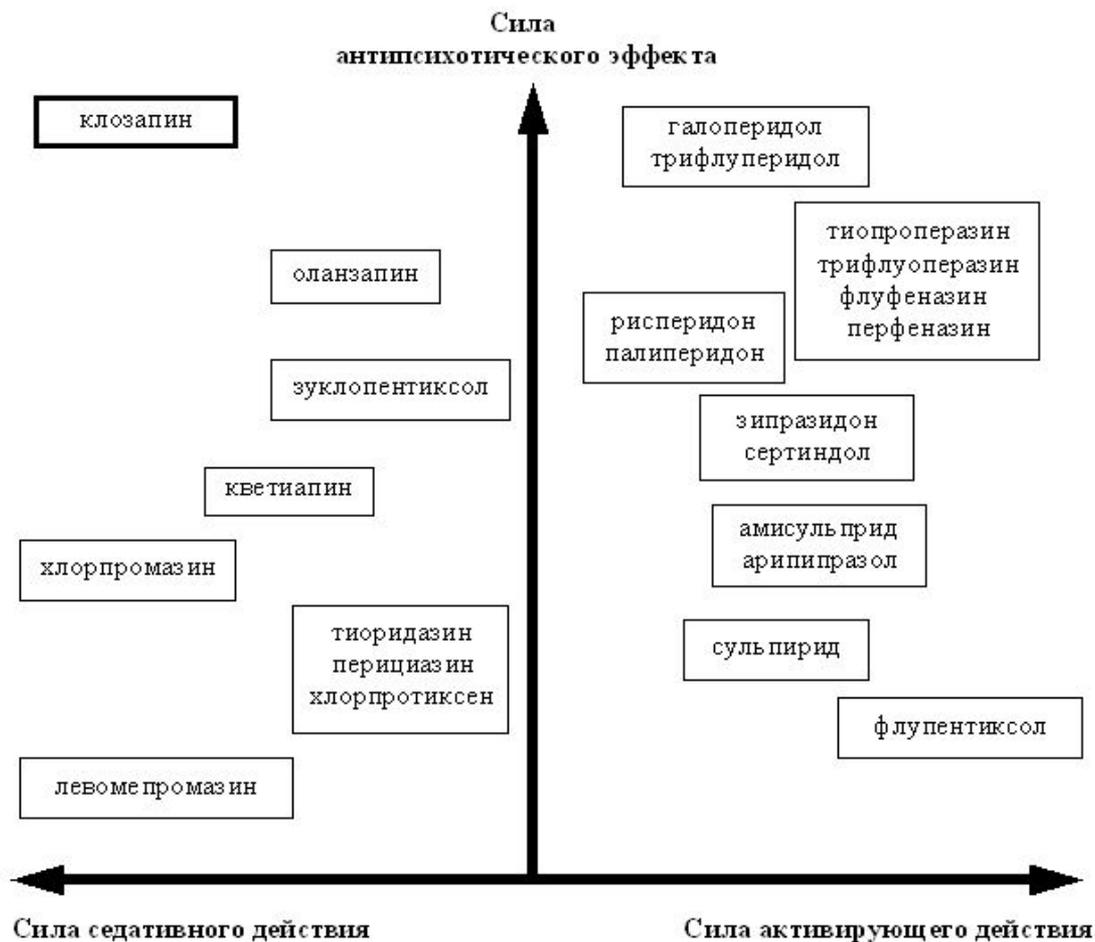
Традиционная классификация нейролептиков.

- **Производные фенотиазина**
 - ❖ С алифатическим радикалом: аминазин (хлорпромазин), левомепромазин (тизерцин), алимемазин (терален)
 - ❖ С пиперазиновым радикалом: этаперазин (хлорпиперазин), трифтазин (трифлуоперазин), тиопроперазин (мажептил), фторфеназин (модитен), фторфеназин деканоат (модитен-депо)
 - ❖ С пиперидиновым радикалом: перициазин (неулептил), тиоридазин (меллерил, сонапакс), пипотиазин (пипортил)
- **Производные бутирофенона:** галоперидол, дроперидол, трифлуопераидол (триседил), бенперидол, флуанизон
- **Тиоксантены:** хлорпротиксен (трускал), зуклопентиксол

- **Производные дифенилбутилпиперидина:** пимозид (орап), флуспирилен (имап), пенфлуридол (семап)
- **Производные дибензоаксапина:** локсапин (локситан)
- **Бензамиды:** сульпирид (эглонил), тиаприд (тиапридал), сультоприд, амисульпирид, метоклопрамид
- **Производные пиримидина и имидазолидинона:** рисперидон, сертиндол, зипразидон
- **Производные индола:** дикарбин, молиндол
- **Атипичные трициклические производные:** кветиапин (сероквель)
- **Производные бензadiaзепина:** клозапин (азалептин, лепонекс), оланзапин (зипрекса)
- **Производные алкалоидов раувульфии:** оксиперитин, резерпин

Химическая структура определяет

- Особенности фармакокинетики
- Биохимические свойства и механизм действия (особенности фармакодинамики)
- Основной терапевтический эффект
- Спектр побочных эффектов



Клиническая классификация.

- **Нейролептики с преимущественно сильным седативным эффектом и с умеренно выраженным антипсихотическим действием («седативные»): *аминазин (хлорпромазин), левомепромазин (тизерцин), алимеемазин, тиоридазин, хлорпротиксен (трускал).***

- **Нейролептики с мощным антипсихотическим действием («инцизивные»):** *галоперидол, фторфеназин (модитен), (пимозид (орап), флуспирилен (имап), пенфлуридол (семап), флупентиксол, клопентиксол.*
- **Препараты смешанного действия («дезингибирующие» - антипсихотический и активирующий эффект):** *флуфеназин, тиопроперазин (мажептил), дикарбин (карбидин), бенперидол, сульпирид (эглонил), тиаприд (тиапридал),*

- ***Традиционные антипсихотические препараты*** (хлорпромазин, этаперазин, галоперидол, флуфеназин, трифлуоперазин, флупентиксол)
- ***«Атипичные» антипсихотические препараты :***
 - *эффективно устраняют как продуктивную, так и негативную симптоматику*
 - *не вызывают типичных побочных неврологических эффектов* (клозапин (азалептин), сульпирид (эглонил), тиаприд (тиапридал), султоприд (торал), ремоксиприд, rispеридон (рисполепт), оланзапин (зипрекса), кветиапин (сероквель)

Фармакокинетика нейролептиков.

- Пути введения:
- через ЖКТ (таблетированные и жидкие формы),
- парентерально (растворы и пролонгированные формы – препараты-депо: клопиксол-депо, пипотиазин, флуфеназин деканоат (модитен-депо), фторфеназин-деканоат)
- Связываются с белками плазмы крови в высокой степени (85%-90%).
- Обладают высокой липофильностью и легко проникают через гематоэнцефалический барьер, могут достигать высоких концентраций в ткани мозга.
- Биотрансформация (печень, легкие, почки, кишечник)
- Некоторые из метаболитов нейролептиков (производные фенотиазина) могут быть фармакологически активными
- Период полувыведения большинства типичных антипсихотических препаратов от 18 до 40 часов.
- Способны проникать через плацентарный барьер, выделяются с грудным молоком
-

Фармакодинамика.

Основной спектр фармакологической активности нейролептиков.

- **Психолептический эффект** без снотворного влияния - психомоторная заторможенность, психическая индифферентность, нейтральность эмоциональных реакций, амимия без выраженного изменения уровня сознания и интеллектуальных функций.
- **Антипсихотический эффект** - способность постепенно редуцировать острые и хронические психотические состояния (антигаллюцинаторный, антибредовый, антиаутистичный эффекты).

- ***Вегетотропный эффект*** – угнетение разнообразных вегетативных реакций (снижение АД, противорвотное и противоикотное действие, гипотермия).
- ***Миорелаксирующий эффект*** – снижение мышечного тонуса и моторной активности.
- ***Потенцирующий эффект*** – способность усиливать действие средств для наркоза, анальгетиков, снотворных, алкоголя.
- ***Наличие характерных психомоторных и неврологических нарушений*** при длительном применении (экстрапирамидные расстройства, психоэмоциональные расстройства).

Механизм действия нейролептиков.

- ***Блокада рецепторов дофамина класса D2***

Дофаминергическая система головного мозга :

- **мезокортикальная система** (регуляция процессов мотивации, эмоциональной реакции, контроля поведения)
 - **мезолимбическая система** (регуляция процессов памяти, эмоций, обучения)
 - **стриопалидарная система** (координация произвольных движений)
 - **нейрогипофизарная система** (нейроэндокринная регуляция).
- ***Антипсихотический эффект, появление экстрапирамидных реакций, эндокринные нарушения, противорвотное действие***

- Блокада центральных альфа-адренорецепторов, М-холинорецепторов и Н1-гистаминорецепторов. ***Психолептический эффект***
- Блокада периферических альфа-адренорецепторов, М-холинорецепторов ***Вегетотропный, миорелаксирующий эффект***

Динамика фармакотерапевтического эффекта.

- Седативное действие – раннее (1-3 часа в зависимости от пути введения препарата)
- Антипсихотическое – позднее (развивается в

Показания для применения в психиатрии.

- Различные формы шизофрении
- Психозы при органическом поражении головного мозга
- Наркотические и алкогольные психозы, абстинентный синдром
- Маниакальная стадия МДП в остром периоде и депрессия с психотическими симптомами
- Расстройства личности (при склонности к импульсивности, агрессивности, расстройство социального поведения, оппозиционно-вызывающее расстройство)
- Обсессивно-компульсивные расстройства

Показания для применения в неврологии.

- Тики, синдром Туретта
- Хронические болевые синдромы
- Гипердинамические синдромы и расторможенность при органических поражениях головного мозга
- Хроническая спастичность
- Психовегетативные расстройства

Показания в терапевтической и хирургической практике.

- Неукротимая рвота различной природы
- Затяжная икота
- Тяжелые атопические дерматиты (зудящие дерматозы)
- Нейролептаналгезия (при тяжелых болевых синдромах (онкология, кардиология), премедикация перед хирургическими операциями)
- Травматический и ожоговый шок

Неврологические побочные эффекты.

- Экстрапирамидные неврологические расстройства с преобладанием гипо- или гиперкинетических симптомов, связанные с применением нейролептиков.
- Патогенез: дисбаланс дофаминергической и холинергической системы в подкорковых структурах головного мозга (стриопалидарная система)
- Меньшее побочное экстрапирамидное действие отмечается у нейролептиков, обладающих большей антихолинергической активностью

Острая дистония

- Развитие острой мышечной ригидности и спазмов, обычно в мышцах шеи, языка, лица.
- Резкое повышение тонуса мышц-разгибателей спины (опистотонус), ларингоспазм
- окулогирные кризы (эпизодическое содружественное отклонение глаз).
- **Факторы риска:** больные моложе 40 лет, мужского пола, применение высоких доз
- **Время возникновения:** первая неделя лечения типичными нейролептиками
- **Лечение:** центральные М-холинолитики (циклодол, паркопан, амедин), бензодиазепины (лоразепам), снижение дозы нейролептика

Акатизия.

- **Клинический синдром, характеризующийся постоянным или периодически возникающим чувством внутреннего двигательного беспокойства и проявляющийся в неспособности больного долго сидеть спокойно в одной позе или долго оставаться без движения.**
- *моторная акатизия (двигательное беспокойство, неусидчивость);*
- *психическая акатизия (тревога, внутреннее напряжение, беспокойство, раздражительность);*
- *сенсорная акатизия (ощущения «кручения», «зуда» или «потягивания» в мышцах или суставах).*
- **Лечение:** β -адреноблокаторы (пропранолол), бензодиазепины (лоразепам, клоназепам), перевод

Паркинсонизм, вызванный применением антипсихотических препаратов.

- **Патогенез** связан с блокадой нейролептиками дофаминовых D2-рецепторов в нигростриальной системе мозга, угнетением дофаминергической передачи и изменением чувствительности дофаминовых рецепторов.
- **Группа риска:** лица старше 40 лет, у женщин возникает в 2 раза чаще, чем у мужчин.
- **Вероятность развития паркинсонизма выше:**
 - **при** применении высоких доз нейролептиков, особенно пиперазинового ряда
 - **при** наличии фонового органического поражения головного мозга
 - **при** черепно-мозговой травмы в анамнезе
 - **при** наследственной предрасположенности к этому заболеванию.

- **Клинические проявления.**
- Гипокинезия (уменьшение двигательной активности),
- Брадикинезия (замедление движений)
- Маскообразное лицо
- Слюнетечение
- Ригидность (повышение мышечного тонуса по экстрапирамидальному типу - симптом зубчатого колеса, сгорбленная поза
- Тремор (в большей степени конечностей, головы, языка, характерно изменение почерка, иногда тремор, вовлекающий только перiorальную область - "синдром кролика»)
- Постуральная неустойчивость - нарушение способности удерживать равновесие, а также падениями и расстройствами ходьбы (семенящая походка)

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС).

- Чаще развивается при применении высоких доз сильнодействующих нейролептиков (галоперидол, фторфеназин), особенно препаратов пролонгированного действия, при быстром увеличении дозы нейролептика, при одновременном приеме нескольких нейролептиков, а также при комбинации нейролептика с препаратом лития.
- **Факторы риска:** сопутствующие инфекционные заболевания, физическое истощение, нарушения водно-электролитного баланса, дисфункция щитовидной железы, органическое заболевание ЦНС, алкоголизм.
- **Патогенез** - снижение активности дофаминергических систем в стриатуме

Клинические проявления.

- Генерализованная мышечная ригидность
- Гипертермия (до 40С и выше)
- Спутанность или угнетение сознания (вплоть до комы)
- Вегетативные расстройства (профузное потоотделение, тахикардия и другие нарушения ритма сердца, колебания артериального давления, бледность кожи, одышка, нарушение мочеиспускания, диарея).

Летальный исход в 10—20% случаев. Причина смерти: тромбоэмболия легочной артерии, тяжелая аспирационная пневмония, респираторный дистресс-синдром, острая почечная недостаточность, острая сердечная недостаточность.

- ***Лечение.***
- немедленное прекращение приема нейролептика
- применение антипиретиков и методов внешнего охлаждения для снижения температуры
- коррекция водно-электролитных нарушений, в первую очередь введение жидкостей для восполнения объема циркулирующей крови
- стабилизация артериального давления
- интубация и ИВЛ при нарушении дыхания и глотания
- гемодиализ при острой почечной недостаточности.
- для уменьшения ригидности назначают амантадин, бромкриптин (активатор рецепторов дофамина)
- в случаях тотальной ригидности мышц с угрожающей жизни гипертермией - наркоз и общая миорелаксация.
-

Поздняя дискинезия.

- Гиперкинезы, которые развиваются на фоне длительного приёма лекарственных средств (более 3-6 месяцев), блокирующих дофаминовые рецепторы, и стойко сохраняется после отмены препарата по меньшей мере в течение одного месяца, а порой нескольких месяцев или лет.
- **Патогенез** - компенсаторное увеличение числа дофаминовых рецепторов и развитие гиперчувствительности D1-рецепторов в стриатуме вследствие продолжительной блокады рецепторов дофамина нейролептиками.
- **Факторы риска развития ПД:** применение типичных нейролептиков у лиц старше 50 лет, прерывистый режим приема нейролептиков, хроническое использование антихолинергических средств .

- ***Клинические проявления.***
- Непроизвольные движения щечно-язычных и жевательных мышц («толкание» языка, высовывание языка, чмоканья губами, сжатия губ, жевательные движения и надувание щек)
- Непроизвольные движения лицевых мышц (гримасничанье, моргание, движение бровей, отведением глазных яблок)
- Респираторная дискинезия при вовлечении дыхательных мышц (эпизоды учащенного дыхания, неритмичное прерывистое дыхание или необычные вокализации)
- Вовлечение мышц гортани и глотки - нарушение речи и глотания
- При генерализации и вовлечении мышц конечностей и туловища - раскачивающиеся или закручивающиеся движения туловищем

Особенности клинических проявлений поздней

ДИСКИНЕЗИИ

- Симптомы становятся более заметными после снижения дозы или отмены НЛ
- Симптомы уменьшаются или исчезают при возобновлении лечения НЛ или повышения их дозы
- Холинергические препараты не улучшают или ухудшают проявления поздней дискинезии

Общесоматические побочные эффекты.

- **Кардиотоксичность** - нарушение сердечной проводимости и сердечного ритма.
- **Ортостатическая гипотензия**
- **Увеличение веса.**
- **Офтальмологические осложнения** (нарушение аккомодации, способность провоцировать приступ закрытоугольной глаукомы, пигментация хрусталика, роговицы, конъюнктивы и сетчатой оболочки глаза, пигментная ретинопатия)
- **Кожные аллергические реакции, фотосенсибилизация**
- **Нейроэндокринные нарушения** (гиперпролактинемия, галакторея, аменорея, импотенция)
- **Холестатическая желтуха**
- **Агранулоцитоз**
- **Холинолитические эффекты:** сухость во рту, запоры, задержка мочи.