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)

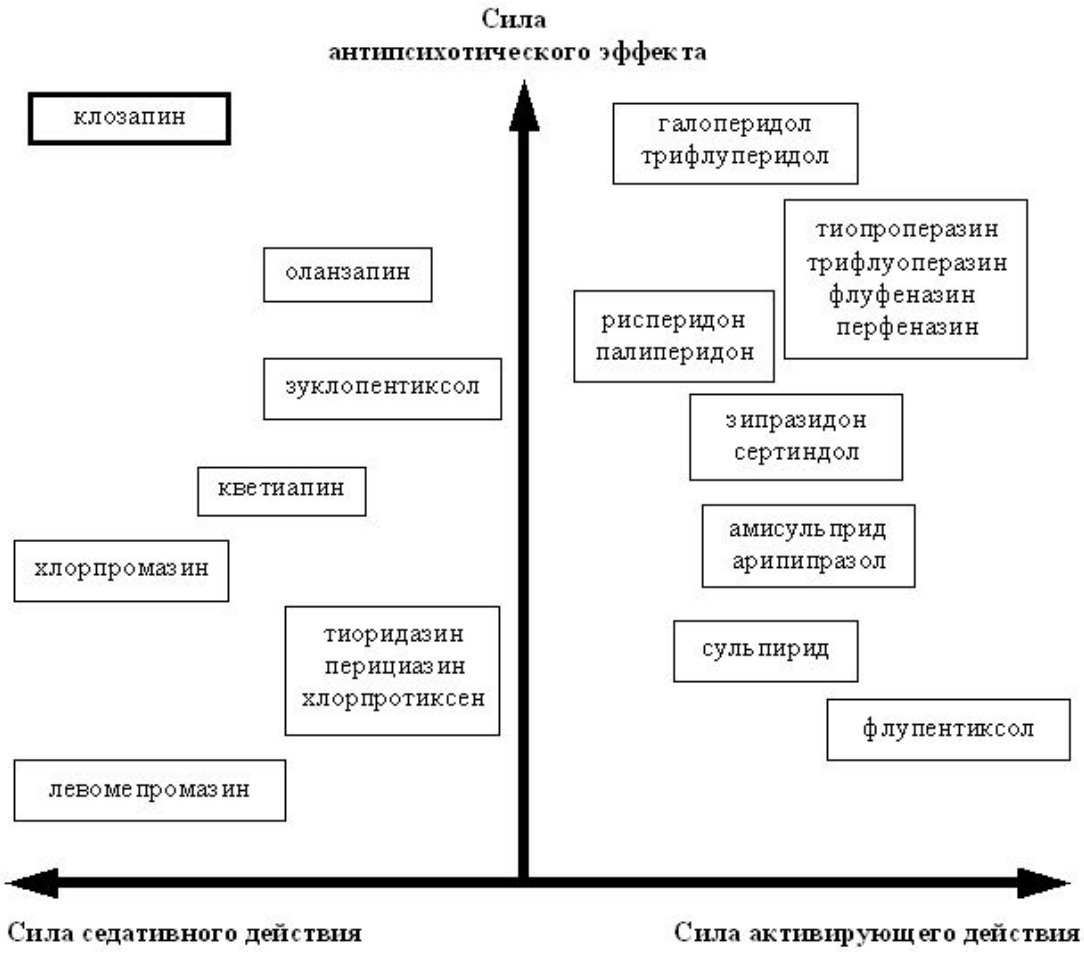
❖ С пиперидиновым радикалом: перициазин (неулептил), тиоридазин (меллерил, сонапакс), пипотиазин (пипортил)

- **Производные бутирофенона:** галоперидол, дроперидол, трифлуоперидол (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 бензадиазепина:** 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


Сила
антипсихотического эффекта
клозапин
галоперидол
трифлуперидол
тиопроперазин
трифлуоперазин
флуфеназин
перфеназин
оланзапин
рисперидон
палиперидон
зуклопентиксол
зипразидон
сертиндол
кветиапин
амисульприд
арипипразол
хлорпромазин
сульпирид
тиоридазин
перициазин
хлорпротиксен
флупентиксол
левомепромазин
Сила седативного действия
Сила активирующего действия

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, рисперидон (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, оппозоционно-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 прменением 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

- **Р**азвитие 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 периоральпую 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-элекролитных нарушений, в первую очередь введение жидкостей для восполнения объема циркулирующей крови
- стабилизиция артериального давления
- интубация и ИВЛ при нарушении дыхания и глотания
- гемодиализ при острой почечной недостаточности.
- для уменьшения ригидности назначают амантадин, бромокриптин (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.