



# Общая фармакология нейролептиков



**ЕЗЕРНИЦКИЙ АЛЕКСАНДР ЕВГЕНИЕВИЧ**

# Нейролептики

## (антипсихотические).

(греч. neuron - нерв, leptos - нежный, тонкий). Термин neuroplegia (ср-ва блокирующие ЦНС) был предложен для обозначения ве-в, обуславливающих «регулируемое торможение ВНС» и применяемых для искусственного сна с охлаждением организма (*гибернация*).

- Синонимы: большие транквилизаторы, нейролептики. Это средства для лечения больных с психозами.

Психоз - состояние, характеризующееся извращением реальности (т.е. бредом, галлюцинациями, агрессивностью, враждебностью, аффективными расстройствами).

1) Органические или эндогенные: МДП и шизофрения

2) Реактивные: не самостоят. з-ния, а сост. возникшие в ответ на потрясение.

- В основе психозов большое значение имеет резкое повышение симпатического тонуса в ЦНС, то есть избыток катехоламинов (норадреналина, дофамина).
- В настоящее время нейролептики используются не только в психиатрии, но и в др. областях медицины - неврологии, терапии, анестезиологии, хирургии.

# Немного о психотропных.

- Назначение и продажа психотропных регламентируется соответствующими документами.
- Фармацевтическое консультирование и безрецептурный отпуск психотропных препаратов недопустимы и в ряде случаев могут повлечь за собой юридическую ответственность.
- Применение большинства психотропных ср-в несовместимо с деятельностью требующей повышенного внимания и быстрой реакции.
- Они влияют преимущественно на активность выделения различных нейромедиаторов.
- Терапия психотропными препаратами является в первую очередь симптоматической, а выбор препарата, как правило, зависит от присутствия и выраженности тех или других симптомов.

# Механизм действия.

## Эффекты нейролептиков

Антипсихотический	Экстрапирамидарный
Седативный	Депрессогенный

- Выяснен недостаточно. Считают, что антипсихотический эффект обусловлен блокированием постсинаптических  $D_2$ -рецепторов ЛС (гиппокамп, поясничная извилина, гипоталамус).
- Блокирующее влияние на  $D$ -рецепторы проявляется антагонизмом с дофамином и дофаминомиметиками (апоморфин, фенамин).
- Помимо блокирования рецепторов, чувствительных к дофамину и НА, нейролептики снижают проницаемость пресинаптических мембран, нарушая высвобождение этих биогенных аминов и их обратный нейрональный захват ( $D_2$ -рецепторы). Для некоторых нейролептиков (производные фенотиазина) в развитии психотропных эффектов может иметь значение их блокирующее влияние на серотониновые и М-холинорецепторы ГМ.
- Главным в МД нейролептиков считается блокада  $D$ -рецепторов.
- Седативный эффект связан с блокадой адренорецепторов активирующей части РФ, в рез. чего затрудняется передача импульсов.

# Немного о дофаминовых рецепторах.

## Локализация дофаминовых рецепторов

## Основные эффекты

Мезолимбическая и мезокортикальная системы	Антипсихотический эффект. Эмоциональная индифферентность. Депрессия.
Гипоталамус-гипофиз	Ум. $t^{\circ}$ <sub>тела</sub> . Галакторея и гинекомастия, наруш. менструации, импотенция ув. массы тела (ув. выработка пролактина).
Экстрапирамидная система	Явления Паркинсонизма; поздняя дискинезия
«Триггер» зона	Противорвотный эффект

- Существует 5 видов D-рецепторов. Действие на них активирует регуляторные G-белки, кот. определяют активность аденилатциклазы:

1) Стимуляция  $D_1$  и  $D_2$   $\longrightarrow$  активация аденилатциклазы.

2) Стимуляция  $D_3$ ,  $D_4$  и  $D_5$   $\longrightarrow$  угнетение ее активности.

Экстрапирамидная система – совокупность нервных путей, соединяющих КБП, ядра полосатого тела ГМ и мозжечок. Роль: регуляция координации и мышечного тонуса.

**Дискинезия** – наруш.  $t$ -ой или пространств. координации движений.

# Химическая классификация

## нейролептиков

- 1) производные фенотиазина – аминазин, этаперазин, трифтазин, фторфеназин, тиопроперазин, тиоридазин и др.;
- 2) производные бутирофенона - галоперидол, дроперидол;
- 3) производные тioxантена - хлорпротиксен (труксал), флупентиксол и зуклопентиксол;
- 4) производные дибензодиазепина - клозапин (лепонекс);
- 5) бензамиды – сульпирид;
- 6) производные индола - карбидин;
- 7) алкалоиды раувольфии - резерпин.

1, 2, 3 – «Типичные»; 4, 5 – «Атипичные». Главное отличие заключается в том, что первые вызывают нарушение функции экстрапирамидной системы – т.е. возникает паркинсонизм и др. двигательные нарушения. При приеме «Атипичных» ср-в этот ПЭ развивается относительно редко и выражен слабо. Причина: несколько иной спектр рецепторного действия (влияют на разные подтипы дофаминовых рецепторов).

# Классификация нейролептиков по выраженности действия (эффекта)

- Седативные – независимо от дозы обеспечивают выраженный седативный эффект (аминазин, перициазин).
- Сильные антипсихотики – инцизивные (галоперидол и тиопроперазин). В низких дозах они оказыв. активирующий эффект, а в высоких – купируют психозы и маниакальную симптоматику.
- Дезингибирующие антипсихотики – у них в широком диапазоне доз сохраняется активир. эффект (тиоридазин).
- Атипичные антипсихотики.

□ Большинство нейролептиков характеризуется хорошим всасыванием при разных путях введения. Они проникают через ГЭБ, однако накапливаются в мозге в значительно меньших кол-вах, чем во внутр. органах (печени, почках). Метаболизируются в печени и выдел. с мочой, частично — с фекалиями.

□ Производные фенотиазина являются наиболее широко исп. средствами при лечении больших психозов.

Эффект	Алифатические (аминазин)	Пиперидиновые (тиоридазин)	Пиперазиновые (фторфеназин)
Седативный	+++	++	+
M-холинолитический	++	+++	+
Экстрапир. расстройства	++	+	+++

# Хлорпромазин

• Вводят энтерально и парентерально. Длит. терапевтич. эффекта при однократном введении = 6 часов. Из ЖКТ всасывается хорошо (биод. = 50%). Связь с белками 90-99%.  $t_{1/2}$  = 15-30ч. При инъекциях (в/м) вводят медленно. Метаболизируется ([О], [ОН] и де СН<sub>3</sub>, далее обезвреживается глюкуроновой к-той или [О]). Выводится почками и кишечником. Экскреция происходит<sup>3</sup> медленно (за день выводится 20% от принятой дозы). Практически не подвергается диализу. Эффект развивается быстро (так при парентер. (в/в, в/м) через 5-10 мин и длится 6 часов).

## Фармакологические эффекты:

1) суперседативный или сверх выраженный транквилизирующий эффект. Именно поэтому их раньше называли "большими транквилизаторами".

У больных с большими психозами и возбуждением он вызывает: снижение психомоторной активности, снижение двигательного-оборонительных рефлексов, эмоциональное успокоение, снижение инициативы и возбуждения, не оказывая при этом снотворного эффекта (нейролептич. синдром). Больной сидит молча, он безразличен к окружающим событиям, *тiп* реагирует на внешние стимулы. Эмоциональная тупость. Сознание сохранено.

2) Антипсихотический эффект реализуется уменьшением продуктивной симптоматики и влиянием на эмоциональную сферу больного: уменьшением бреда, галлюцинаций. Проявляется постепенно, через много дней (в осн. через 1-3 недели после ежедневного приема).

3) как и все производные фенотиазина он обладает отчетливым противорвотным действием, кот. связано с блокированием хеморецепторов триггерной зоны. Но он не эффективен при рвоте, обусловленной раздражением вестибулярного аппарата или ЖКТ. Он устраняет эффект апоморфина на триггерную зону в ПМ.

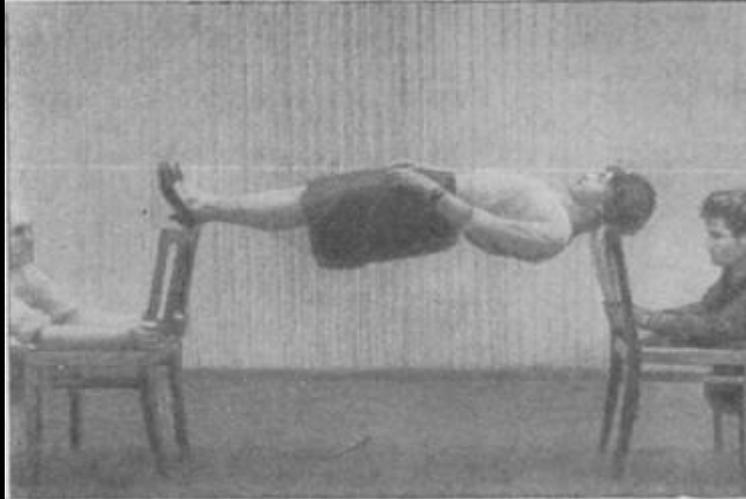
4) угнетает центр терморегуляции. При этом конечный эффект зависит от температуры окружающей среды. Чаще всего за счет увеличения теплоотдачи наблюдается незначительная гипотермия.

5) Снижение двигательной активности (миорелаксирующее действие). При достаточно высоких дозах развивается сост. каталепсии ("восковой гибкостью") - тело и конечности в теч. длительного времени остаются в том положении, которое им придали. Сост. обусловлено угнетением нисходящих облегчающих влияний РФ на спинальные рефлексы.

6) Способен потенцировать действие анальгетиков, ср-в для наркоза, снотворных, транкв. (частично это обусловлено и угнетением аминазином процессов биотрансформации указанных препаратов). Возможно угнетение дыхания.

7) Снижает эффективность противосудорожных.

8) В больших дозах он оказывает гипнотический эффект (легкий, поверхностный сон).



Каталептический мост



# Влияние на периферическую

## иннервацию

1) Обладает выраженными свойствами  $\alpha$ -адреноблокатора, в рез. чего он устраняет некоторые эффекты Адр. и НА. На фоне аминазина прессорная реакция на Адр. резко снижается или наступает "извращение" эффекта Адр. и АД падает.

2) М-холинолитич. св-ва - незначит. ум. секреции слюнных, бронхиальных и пищевар. желез.

3) Влияние на афферентную иннервацию - при местном действии он обладает выраженной местноанестезирующей активностью. Кроме того, он имеет отчетливую противогистаминную активность (блокирует  $H_1$ -рецепторы), что ведет к ум. проницаемости сосудов, является также спазмолитиком миотропного действия.

4) Влияние на ССС - проявляется снижением АД (систолического и диастолического). Оно связано с угнетением центров гипоталамуса,  $\alpha$ -адреноблокирующими и спазмолитическими св-вами аминазина, с подавлением компенсаторных сосудосуживающих рефлексов, а также со снижением силы сердечных сокращение.

5) Влияние на эндокринную систему - блокирует высвобождение соматотропин и др.

# Применение

- 1) средство скорой помощи при острых психозах (вводится парентерально). Он и его аналоги наиболее эффективны при возбуждении больного, волнении, напряжении и с др. продуктивной психотич. симптоматикой (галлюцинации, агрессия, бред). Шизофрения.
- 2) Раньше исп. для лечения больных с хронич. психозами. В настоящее время есть более современные средства, при отсутствии которых может исп.
- 3) Как противорвотное средство при рвоте центрального генеза (при облучении, при рвоте беременных). Также при стойкой икоте.
- 4) В связи с  $\alpha$ -адреноблокирующим эффектом используют при купировании гипертонического криза. В неврологии: при состояниях с повышением мышечного тонуса (после мозгового инсульта), иногда при эпилептическом статусе.
- 5) Лечение ЛЗ по отношению к наркотическим анальгетикам и этанолу.
- 6) Лечение больных с маниакальными состояниями.
- 7) При операциях на сердце и мозге (гипотермический эффект), при премедикации этот же эффект исп. для ликвидации гипертермии у детей.

# ПЭ

- 1) При длительном приеме у больных развивается глубокая заторможенность. Этот эффект бывает настолько выражен, что по мере его нарастания больной превращается в эмоционально "тупого" человека. Аминазин может изменять поведенческие реакции, сопровождающиеся сонливостью, нарушением психомоторных функций.
- 2) Почти у 10-14% больных, получающих аминазин, развиваются экстрапирамидные расстройства, экстрапирамидные симптомы паркинсонизма: тремор (дрожательный паралич), мышечная ригидность.
- 3) заложенность в носу, сухость во рту, сердцебиения. Благодаря холинолитическому действию фенотиазины вызывают расплывчатость зрительных восприятий, тахикардию, запоры, подавление эякуляции.
- 4) Могут развиваться гипотонические кризы, особенно у лиц пожилого возраста.
- 5) У 0,5% больных развиваются нарушения со стороны крови: агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия. У ряда больных (до 2%) холестатическая желтуха, различные гормональные нарушения (гинекомастия, лактация, нарушение менструального цикла), усугубление диабета, импотенция.
- 6) Фенотиазины могут вызывать или повышение, или понижение температуры тела.
- 7) В психиатрической практике можно встретить развитие толерантности, особенно к седативному и антигипертензивному действию. Антипсихотический эффект сохраняется.
- 8) Фотосенсибилизация и дерматиты.
- 9) При длительном применении фенотиазиновых антипсихотич. ср-в (месяца и годы) возможно развитие *поздней дискинезии* (она развивается и при приеме производных бутирофенона и тиоксантена; при приеме клозапина и сульпирида развивается редко). Она хар-ся непроизвольными хореоатетоидными сокращениями мышц лица, языка, а также мышц конечностей и тела. Чаще развивается у пожилых. Медикаментозное лечение малоэффективно.

# ПП и дополнения

Пораж. печени (цирроз, гепатит, гемолит. желтуха)	Тромбоэмболическая болезнь
Прогрессирующих системных з-ния ГМ и СМ	Сахарный диабет
Гипертрофии предстательной железы	Тяж. депрессии
Острых инфекционных заболеваниях	Микседема
Заболевания системы крови	Эпилепсия
«Внимательные люди»	Нефрит

- его р-ры (и др. фенотиазиновых препаратов) несовместимы с р-рами барбитуратов, карбонатов, р-ром Рингера – т.к. происходит образование осадков;
- у больных эпилепсией он может вызвать учащение припадков, однако при назначении с противосудорожными препаратами усиливает их действие;
- попадание его р-ров под и на кожу и слизистые вызывает раздражение тканей. При введении в мышцы часто развиваются болезненные инфильтраты. При введении в вену возможно повреждение эндотелия. Во избежание этих реакций его р-ры разводят р-рами новокаина, глюкозы, NaCl 0,9%;
- не рекомендован одновременный прием аминазина с леводопой и солями лития.

# Галоперидол (Галофен).

Абсорбция 70%. Связь с белками 90%. Хорошо проникает через гистогематические барьеры.  $t_{1/2}$  = 12-40ч. При п/о приеме max конц. в крови бывает уже через 2-6 часов (в/м - через 1 ч) и сохраняется на высоком уровне 3 суток. Выводится почками и кишечником.

## ▪ Эффекты:

- 1) Оказывает менее выраженный седативный эффект и действие на ВНС ( $\alpha$ -адреноблокирующее, атропиноподобное и ганглиоблокирующее действия выражены меньше).
- 2) Сильная антипсихотическая и антидискинетич. активность.
- 3) Противорвотный.
- 4) В отличие от фенотиазинов не укорачив. фазу быстрого сна.
- 5) АД обычно не снижает, ортостатич. гипотензию не вызывает.

# Применение и ПЭ

- 1) лечение больных с острыми психическими заболеваниями (мании, олигофрения, шизофрения, деменция) с явлениями галлюцинаций, бреда, агрессии (параноидальные состояния, острый психоз);
  - 2) неукротимая рвота любого генеза или при резистентности к другим нейролептикам;
  - 3) премедикация (со снотворными, анальгетиками);
  - 4) синдром Туретта и хорея Хантингтона.
- В начале лечения могут наблюдаться приступы двиг. возбуждения и судорожные сокращения различных групп мышц (лицевой мускулатуры, мышц туловища).
  - Частота экстрапирамидных реакций при лечении этим им очень высокая, поэтому он не имеет существенных преимуществ перед фенотиазинами при леч. шизофрении.

# Взаимодействие

- Соблюдайте осторожность при комбинированном исп. галоперидола со снотворными и опиоидными анальгетиками в связи с резким усилением их действия, также усилив. действие трициклич. антидепрессантов и барбитуратов.
- В отличие от аминазина не вызывает у больных вялости и апатии, наоборот, оказывает активирующее действие.
- Сочетание с Li может привести к развитию синдрома, подобного энцефалопатии.
- Несовместим с непрямыми антикоагулянтами, периферич. холиноблокаторами, гипотензивными и эпинефрином.

# Дроперидол

- Он отличается от галоперидола кратковременным (10-20 минут) действием.  $t_{1/2} = 2\text{ч}$ .

## ▪ Эффекты:

- седативный и антипсихотический;
- противошоковый и противорвотный;
- гипотензивный (ум. ОПСС) и антиаритм. (адреналиновые).
- Ум. Р в легочной артерии и ум. прессорный эффект Адр.

## Применение:

1. гл. образом - для проведения нейролептанальгезии
  2. в психиатрии для купирования реактивных состояний
  3. при проведении эндотрахеального наркоза.
- ПП: паркинсонизм, гипотония, и назнач. гипотензивных.

# Еще нейролептики

1. Перициазин (неулептил).
2. Тиоридазин (сонапакс).
3. Левомепромазин.
4. Тиопроперазин.

# ***Клозапин*** (Лепонекс, Азалептин).

▪ Хорошо всасывается из ЖКТ. Связь с белками = 95% Выделяется почками (50%) и кишечником (35%).  $t_{1/2} = 4-12$  ч (75мг), а при приеме 100 мг 2 р/д  $t_{1/2} = 4-66$  ч .

МД: он имеет высокий аффинитет к  $D_4$ -рецепторам (фронтальная кора, миндалина и средний мозг) и серотониновым  $5-HT_{2A}$ -рецепторам.

## ▪Эффекты:

1) Сильный антипсихотический эффект с седативным компонентом при отсутствии симптомов паркинсонизма. Нет столь резкого общего угнетения, как у аминазина.

2) Седативный эффект, развивающийся вначале лечения (затем проходит).

3) Миорелаксирующий эффект.

4) Выраженная блокирующая активность в отношении М-холинорецепторов и  $\alpha_1$ -адренорецепторов ГМ.

## ▪Применение:

1) в психиатрии для лечения больных с МДП и шизофренией;



*Благодарю за внимание!!!*