

Гомельский Государственный Медицинский
Университет
Кафедра общей и клинической фармакологии
Гомель, 2017

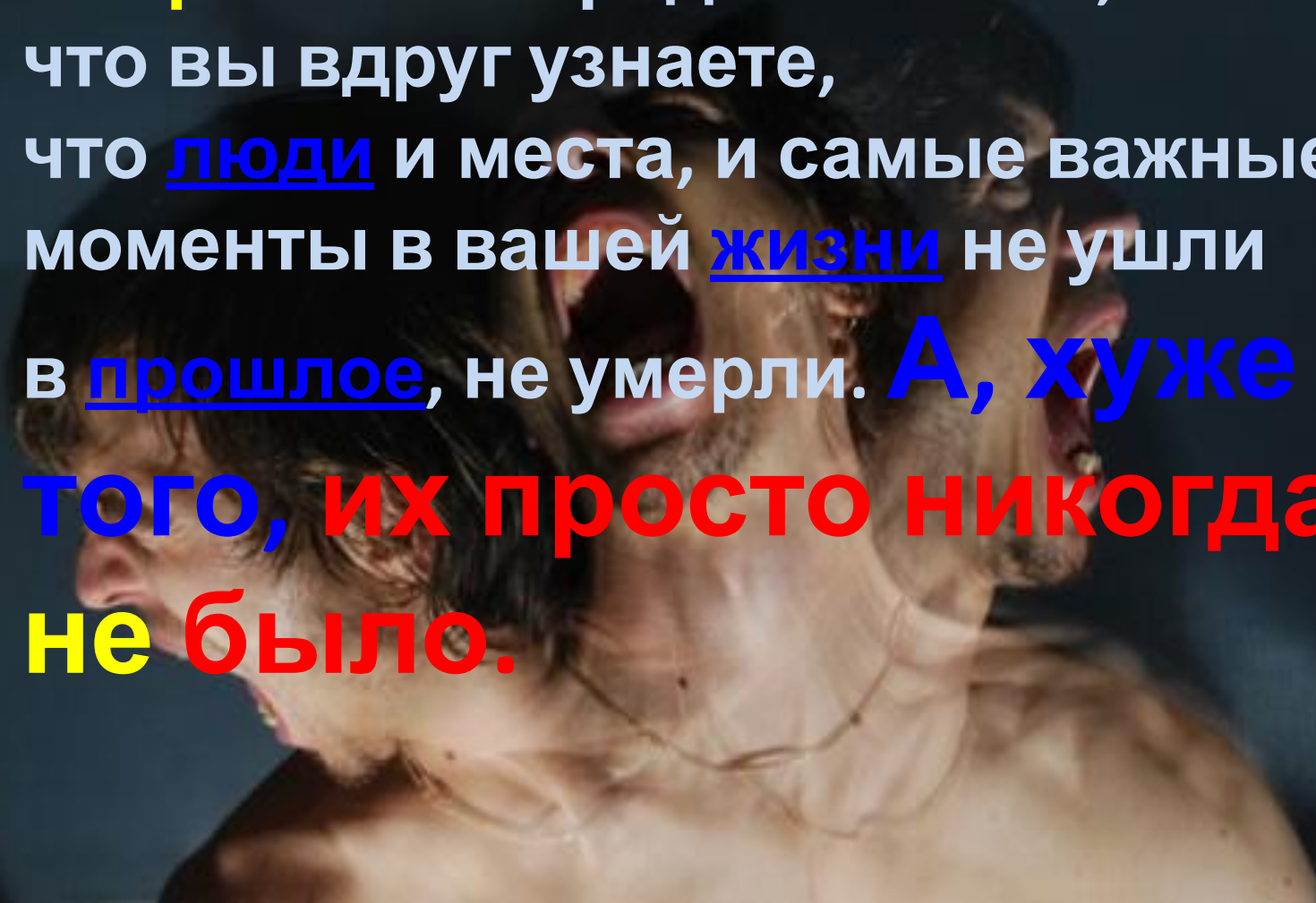
НЕЙРОЛЕПТИКИ

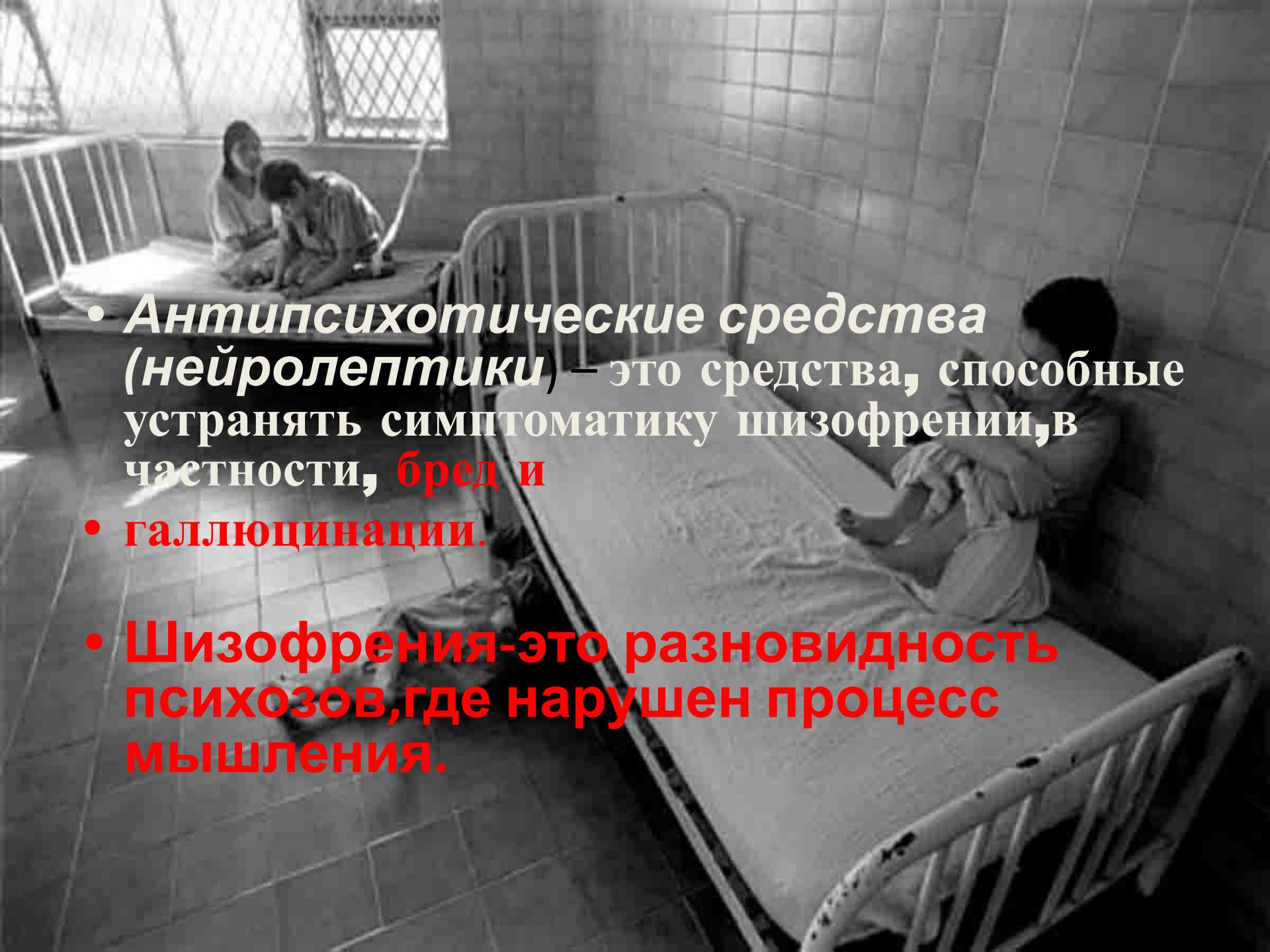
Выбор “в мире психозов”.

Побочные эффекты

Подготовила: Лазаренко Ольга
Александровна, Л-411

- *Кошмар шизофрении заключается* в том, что человек **не понимает,** **что реально.** Представляете, что вы вдруг узнаете, что люди и места, и самые важные моменты в вашей жизни не ушли в прошлое, не умерли. **А, хуже того, их просто никогда не было.**





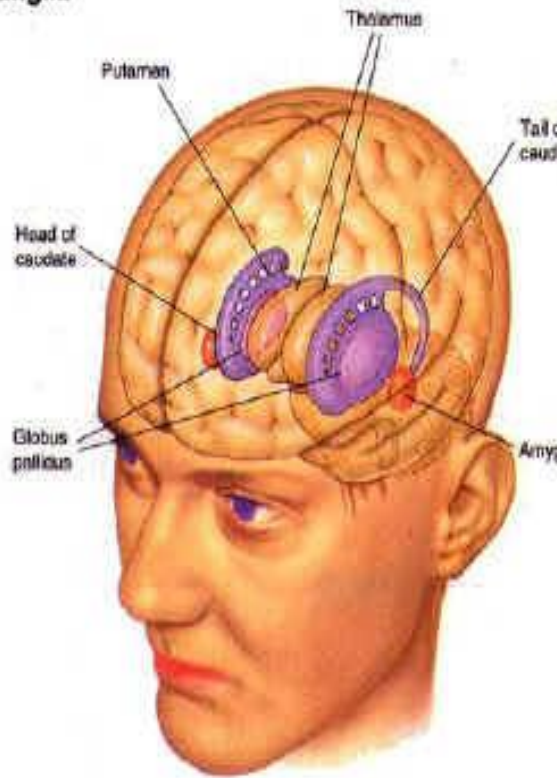
- Антипсихотические средства (нейролептики) – это средства, способные устранять симптоматику шизофрении, в частности, бред и галлюцинации.
- Шизофрения-это разновидность психозов, где нарушен процесс мышления.

- **Психозы** – это нарушения психики, которые делают **невозможным** нормальную жизнедеятельность человека, то есть выполнение им **социальных и семейных** обязанностей.
- **Причина шизофрении**-нарушения обмена нейромедиаторов в цнс, таких как дофамин, серотонин и глутамат.

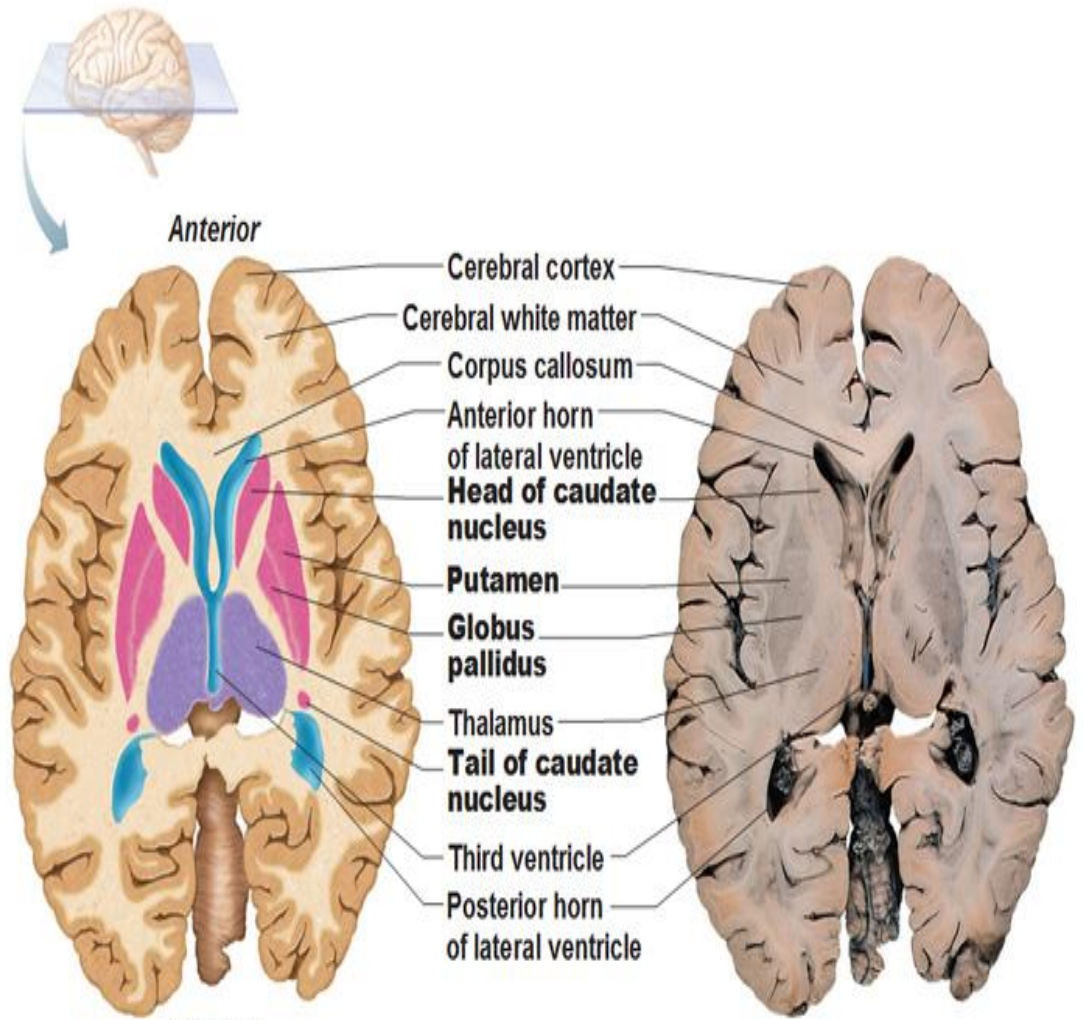
- Эффекты дофаминовых нейронов, что находятся в среднем мозге (чёрная субстанция и покрышка среднего мозга-мощные скопления серого вещества внутри полушарий) распространяются **на базальные ганглии и кору больших полушарий**, т.е. аксоны идут именно в большие полушария. Примерно 80% большей части **покрышки** идёт в кору (особенно в лобные доли, то есть **подвержено влиянию дофамина**).
- Аксоны черной субстанции идут в ту зону базальных **ганглиев, которая связана с двигательной зоной**. Зона работает вместе с мозжечком.
- Но часть аксонов покрышки идёт опять-таки в базальные ганглии, но не в те зоны, которые связаны с **движением, а в те зоны, которые регулируют потребность и мотивацию**

- Путь, который идёт из чёрной субстанции **в кору-мезокортикальный**.
- **В миндалину и nucleus accumbens** (прилежащее ядро прозрачной перегородки)-ключевой центр, регулирующий **потребностную сферу**.
- Много дофамина в чёрной субстанции-вы активный человек, высокая двигательная активность и положительные **эмоции (радость движения), т.е. активная черная субстанция**.
- Дофамин в ядрах вентральной покрышки: регулируя **скорость обработки сенсорной информации, скорость мышления, положительные эмоции, связанные с получением новых знаний, творчеством, юмором** (мезокортикальная система).

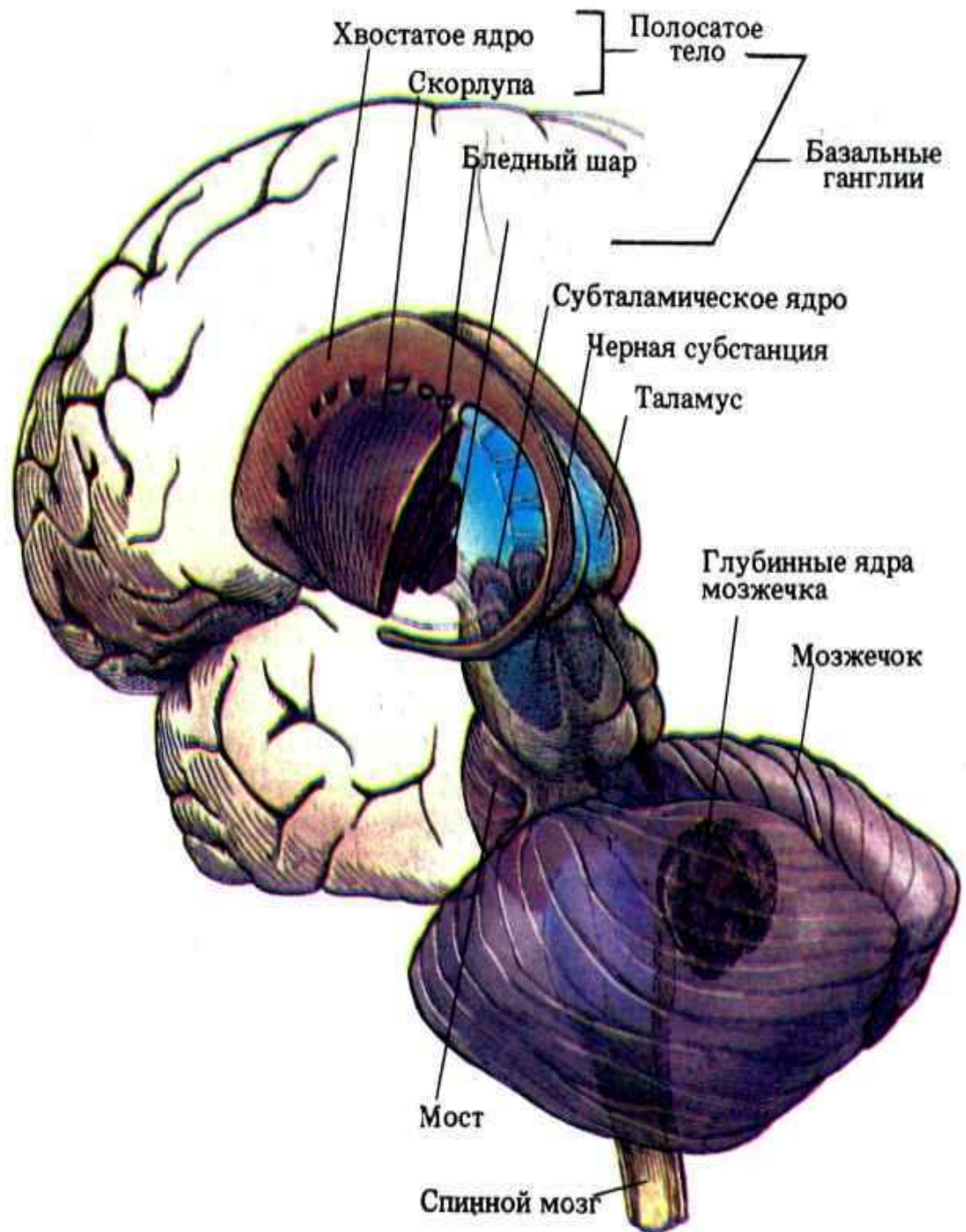
► The Basal Ganglia



Basal Ganglia – relationships to ventricles and thalamus



(b)



- **Мезолимбическая система:** регуляция общей значимости положительного подкрепления (**новизна движений**, другие типы успешной деятельности и при удовлетворении других потребностей).
- Главную коллекторную роль в генерации положительных эмоций играет именно **дофамин**.

- **Антагонисты дофаминовых рецепторов-нейролептики.**
- При недостатке дофамина в мозге- **депрессивные состояния**, при чрезмерно активных влияниях покрывки-расстройства восприятия и мышления, галлюцинации (шизофрения)-мозг перерабатывает информацию **слишком быстро.мысли начинают скакать** с одной на другую, сосредоточиться очень сложно, а сенсорные системы выдают **галлюцинации**.
- **Агонисты дофамина(амфетамин)и L-допа** способны **усилить**, вызвать симптомы шизофрении-фармакологически вызванная шизофрения.
- **Шизофрения-от греч."раскалывать рассудок,ум"**.

- Нейролептики классифицируются на **типичные и атипичные**.
- **Механизм их действия**
- **Типичные**- блокада дофаминовых D2-рецепторов мезолимбической и мезокортикальной областей.
- **Атипичные**-в большей степени торможение деполяризации глутаматных(возбуждающих) нейронов, **блокируют серотониновые 5-HT 2a –рецепторы**(по механизму инверсного агонизма)
- Это доказывает участие серотонинергических структур в симптоматике шизофрении.
- Эти рецепторы модулируют освобождение в различных зонах цнс ряда медиаторов,включая
- **Дофамин, норэпинефрин, ацетилхолин, глутамат и ГАМК.**
- Кроме того,нейролептики блокируют ряд **рецепторов вегетативной нервной системы**, что определяет профиль побочных реакций каждого из лс: **альфа-адренорецепторы, М-холинорецепторы, гистаминовые H1-рецепторы**(блокадой H1-рецепторов в цнс объясняется седативный эффект

- Обратный агонист (англ. *inverse agonist*) — это химическое соединение, которое связывается с тем же самым клеточным рецептором, что и агонист, однако производит физиологические эффекты, в целом противоположные физиологическим эффектам агониста.

- **Классификация**
- **Типичные**
- **Производные фенотиазина-**
- **Алифатические**-хлорпромазин(аминазин), левомепромазин(тизерцин),промазин, алименазин
- **Пиперединовые**-тиоридазин(сонапакс), перициазин(неулептил), пипотиазин(пипортил)
- **Пиперазиновые**-трифлуоперазин (трифтазин),флуфеназина деканоат, тиопроперазин(мажептил),диксиразин
- **Производные бутирофенона:** галоперидол,трифлуперидол,дроперидол
- **Производные тиоксантена:** хлорпротиксен,зуклопентиксол,тиотиксен,
 - флупентиксол

• ***Атипичные***

- Клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин, зипрасидон, арипипразол, сертиндол,
- азнапин, палиперидон, лурасидон,
- илоперидон, сульпирид.

- Согласно распространённому представлению, основные различия типичных и атипичных антипсихотиков заключаются в том, что атипичные **не вызывают или редко вызывают экстрапирамидные нарушения**

- 1. ВАЖНОЙ ОСОБЕННОСТЬЮ НЕЙРОЛЕПТИКОВ ЯВЛЯЕТСЯ ИХ СПОСОБНОСТЬ ИЗМЕНЯТЬ ФУНКЦИЮ **ЭКСТРАПИРАМИДНОЙ СИСТЕМЫ**
Лекарственный паркинсонизм- ригидность мышц и тремор.
- Отмечен лишь при назначении **рисперидона(рисполепт)** в дозе более 8 мг/день.
- Лечение: **центральные М-холиноблокаторы**. тригексифенидил (**циклодол**).
- Через каждые **3-4 месяца** следует делать попытки **отмены М-холиноблокаторов**.

- Этим свойством обладают все нейролептики, **кроме клозапина** (атипичный нейролептик), но наиболее выраженное влияние на функцию экстрапирамидной системы оказывают **пиперазиновые** производные фенотиазина (кроме метофеназата) и некоторые **бутирофеноны** – трифлуоперазин, галоперидол, тиопроперазин, прохлорперазин, трифлуперидол, а также тиаприд. **Меньшим влиянием** обладают алифатические производные фенотиазина – хлорпромазин, промазин, левомепромазин. **Редко изменения** функции экстрапирамидной системы вызывают сульпирид, алимемазин, метофеназат, перициазин, хлорпротиксен.

Выраженные



Менее выраженные



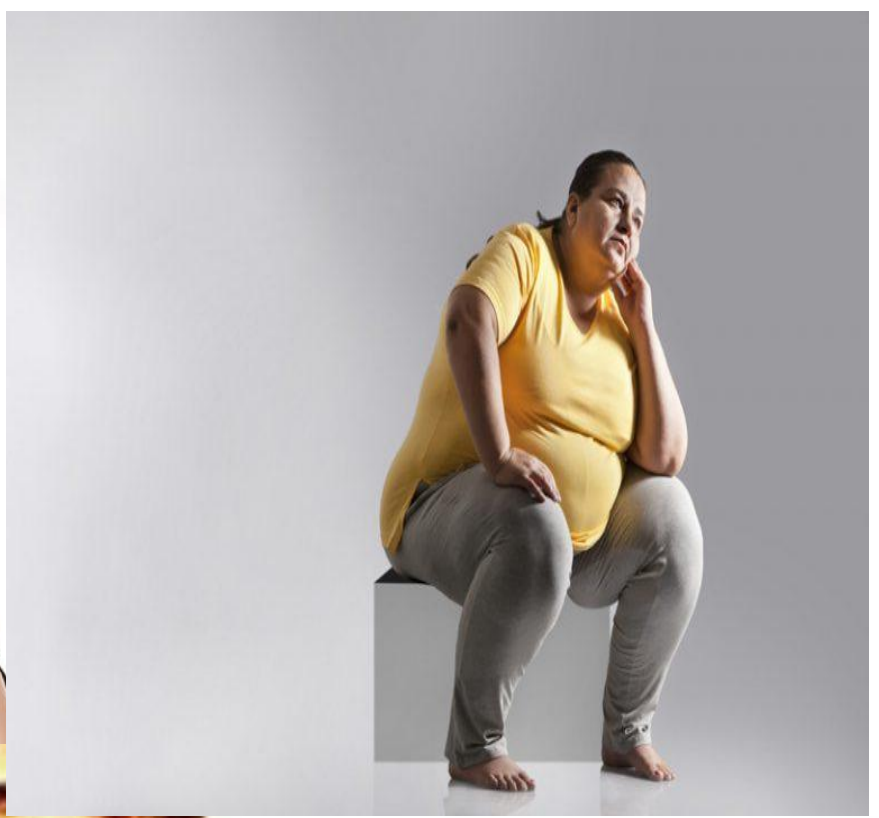
Редко

ALIMEMAZIN 5mg (THÉMAXTENE)



- **2. акатизия**(непреодолимая потребность ходить, невозможность сидеть на одном месте)-при лечении как типичными, так и АСС.
- Препарат выбора-**пропранолол**.
- **3. острая дистония**(спастическая кривошея, тризм, закатывание глаз из-за спазма глазодвигательной мускулатуры)-при применении типичных.
- Препарат выбора-**димедрол**(h1-блокатор 1 поколения, т.е. с выраженным м-холиноблокирующим действием).
- 4. ОСНОВНЫМ СВОЙСТВОМ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИМ ДАННУЮ ГРУППУ ПРЕПАРАТОВ, ЯВЛЯЕТСЯ СПОСОБНОСТЬ ВЛИЯТЬ НА **ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ** ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ. При этом могут развиваться ожирение, задержка жидкости в организме, **аменорея** и другие **изменения. Повышается уровень пролактина** в плазме

Tremors



- **СЕДАТИВНОЕ, СНОТВОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ**, наиболее выраженное у алифатических производных фенотиазина
- **СТИМУЛИРУЮЩЕЕ, АКТИВИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ** – у пиперазиновых производных фенотиазина и некоторых бутирофенонов в небольших дозах - тиоридазин, сульпирид
- **НОРМАЛИЗУЮЩЕЕ ПОВЕДЕНИЕ** при психотических нарушениях – у перициазина, в несколько меньшей степени – у тиоридазина, диксиразина.
- **АНТИДЕПРЕССИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ**
- **ТРАНКВИЛИЗИРУЮЩЕЕ, АНТИНЕВРОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ** значительно выражено при применении малых доз трифлуоперазина, галоперидола, клозапина,
- **ВЕГЕТОТРОПНОЕ**, нормализующее действие при вегетативных дисфункциях - тиоридазин, сульпирид
- **ГИПОТЕРМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ** - дроперидол
- **АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕЕ** действие – левомепромазин
- **АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ** действие – дроперидол
- **ПРОТИВОШОКОВОЕ** – дроперидол, хлорпромазин

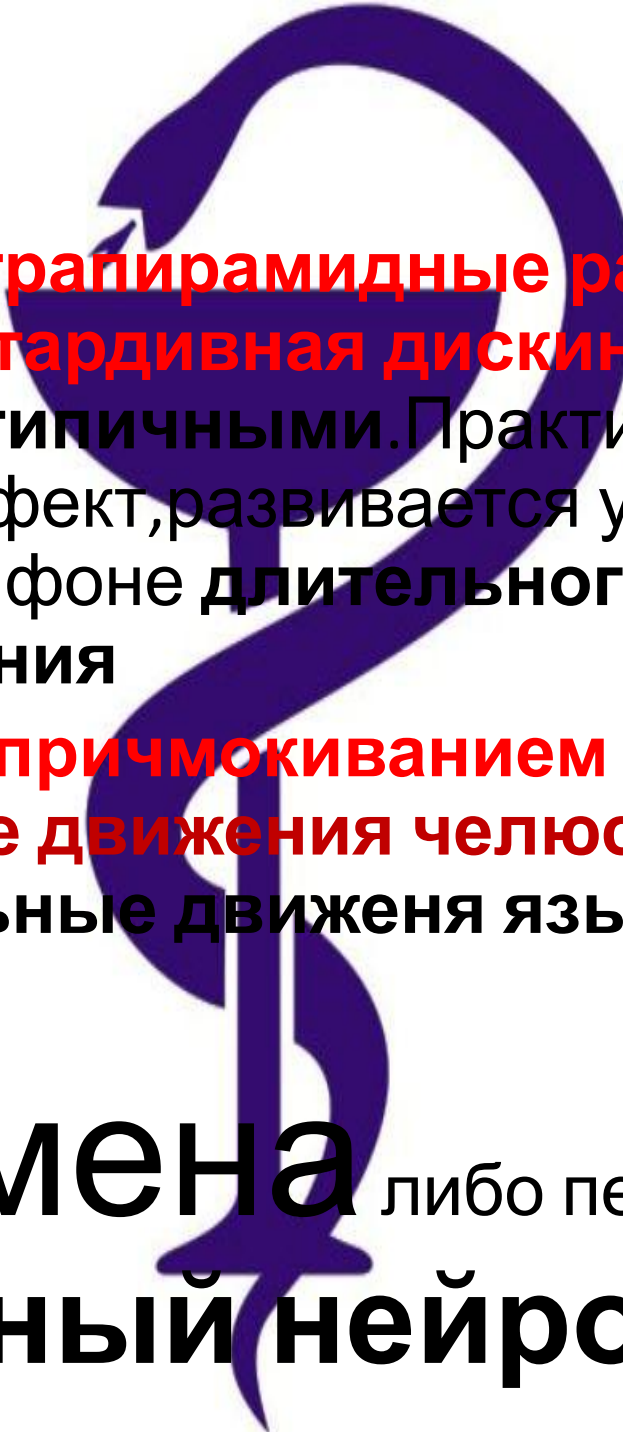
- **ПРОТИВОРВОТНОЕ** действие
- **ПРОТИВОИКОТНОЕ** действие - наибольшее у хлорпромазина и перфеназина.
- **ПРОТИВОКАШЛЕВОЕ** действие – у алимемазина.
- **АНТИГИСТАМИННОЕ** действие – у алимемазина, прометазина
- **ЦИТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ** на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки оказывает сульпирид.

- . ПРОТИВОРВОТНОЕ действие **наиболее выражено** у тиэтилперазина, трифлуоперазина, галоперидола, трифлуперидола, сульпирида, хлорпромазина, перициазина, **в меньшей степени** – левомепромазина, дроперидола, хлорпротиксена, промазина, метофеназата, алимемазина, тиоридазина

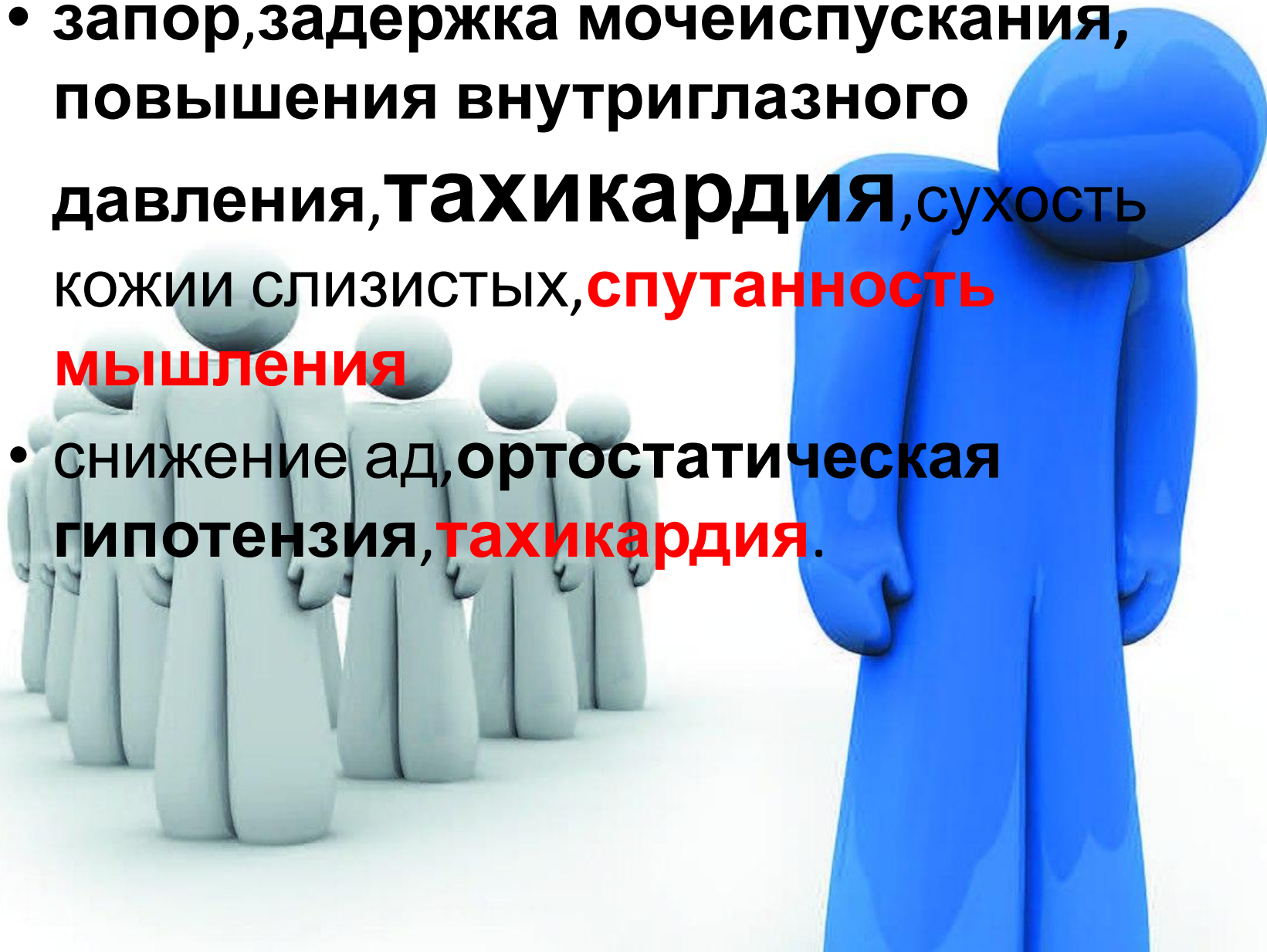
- **Злокачественный нейролептический синдром.** наиболее часто возникает в течение 1 недели лечения любыми нейролептиками.
- **Симптоматика**, развивающаяся в течение 1-3 суток: прогрессирующая ригидность скелетных мышц, гипертермия-41-42, вегетативные нарушения (**гипертензия**), нарушения сознания (вплоть до **делирия**), **КОМА**, и, нередко, смерть.
- **Помощь - ОТМЕНА** нейролептика, **противопаркинсонические** средства (дофаминомиметик **бромокриптин** или **димедрол**), лс с миорелаксирующим действием (**диазепам**), снижение t тела с помощью льда.



- Делирий (по определению МКБ-10) — этиологически неспецифический органический церебральный синдром, характеризующийся одновременным нарушением сознания и внимания, восприятия, мышления, памяти, психомоторного поведения, эмоций, цикличности сна и бодрствования.

- 
- **поздние экстрапирамидные расстройства** (поздняя или **тардивная дискинезия**)-часто при лечении **типичными**. Практически важный побочный эффект, развивается у 20-40% пациентов на фоне **длительного, не менее 2 лет, применения**
 - Проявляется **причмокиванием губ, латеральные движения челюстей, непроизвольные движения языка и конечностей**
 - Нужна **ОТМЕНА** либо переход **на атипичный нейролептик.**

- **запор, задержка мочеиспускания, повышения внутриглазного давления, Тахикардия, сухость КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ, спутанность мышления**
- **снижение АД, ортостатическая гипотензия, тахикардия.**



- **Противопоказания** к назначению нейролептиков
- **противопоказаны при глаукоме, аденоме предстательной железы** и других состояниях, при которых опасно применение холинолитиков. А также: индивидуальная непереносимость; **токсический агранулоцитоз** в анамнезе; **порфирия; паркинсонизм; феохромоцитома** (для бензамидов); **аллергические реакции** в анамнезе на нейролептики этой же химической группы; **тяжёлые нарушения функций почек и печени; при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки** (особенно хлорпромазина внутрь); при склонности к **тромбозам; заболевания сердечно-сосудистой системы** в стадии декомпенсации; **острые лихорадочные состояния; интоксикация веществами, КОМА** тозное состояние; **беременность и лактация** (особенно производные фенотиазина).

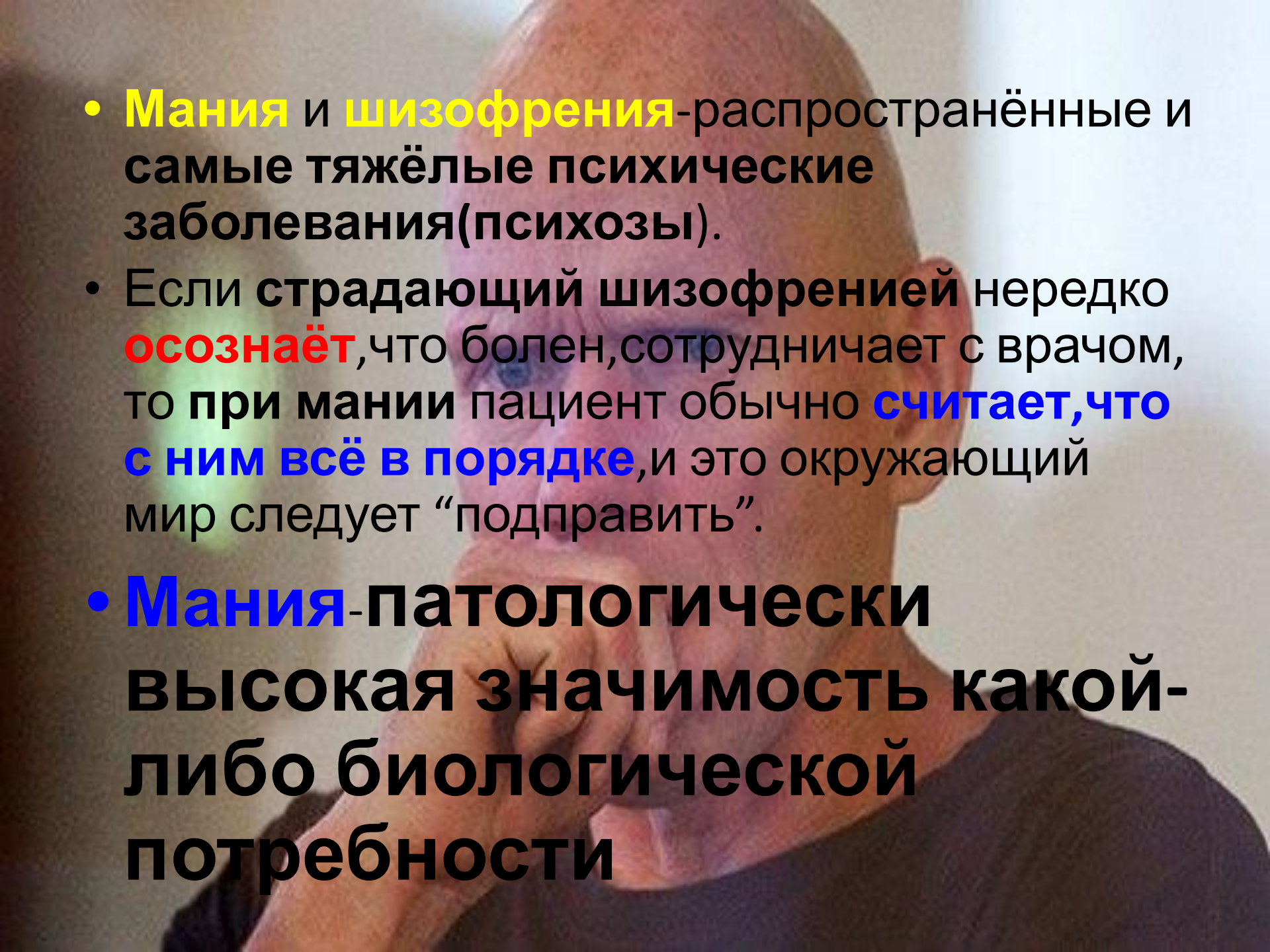
- **Бензамиды (замещенные) – это препараты-нейролептики, которые способны оказывать на ЦНС разнообразное влияние (седативное, стимулирующее, анксиолитическое). Однако основным является антипсихотическое действие, которое они реализуют за счет блокады дофаминовых рецепторов головного мозга.**
- **В эту группу входят препараты амисульприд (Солиан), **сульприд** (Просульпин, Эглонил), сультоприд (Топрал), **тиаприд** (Тридал).**

- **!!! КЛЮЧЕВОЙ ОСОБЕННОСТЬЮ АТИПИЧНЫХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ ЯВЛЯЕТСЯ их способность одновременно **блокировать** дофаминовые рецепторы второго типа (**D2-рецепторы**) и серотониновые рецепторы типа 2А (**5-НТ2А-рецепторы**), что **определяет отсутствие или слабую выраженность экстрапирамидных побочных эффектов**, а также **отсутствие** усиления секреции пролактина при их применении.**

- **Аминазин**-вещество,с которого началась современная психофармакология,легко вызывает симптомы **амнезии** и **эмоциональную тупость**,вырабатывается **привыкание и зависимость**.
- **Галоперидол**-D2-антагонист,легче прогнозировать и контролировать эффекты.
- **Потребности рынка-больше** мягких нейрорептиков.

Наиболее **мощным** антипсихотическим действием обладают пиперазиновые производные фенотиазина и бутирофеноны (кроме метофеназата и дроперидола, оказывающих слабое антипсихотическое действие). **Менее выражено** это действие у алифатических производных фенотиазина (хлорпромазин, левомепромазин, промазин, алимемазин), а также у хлопротиксена, тиоридазина и перициазина.

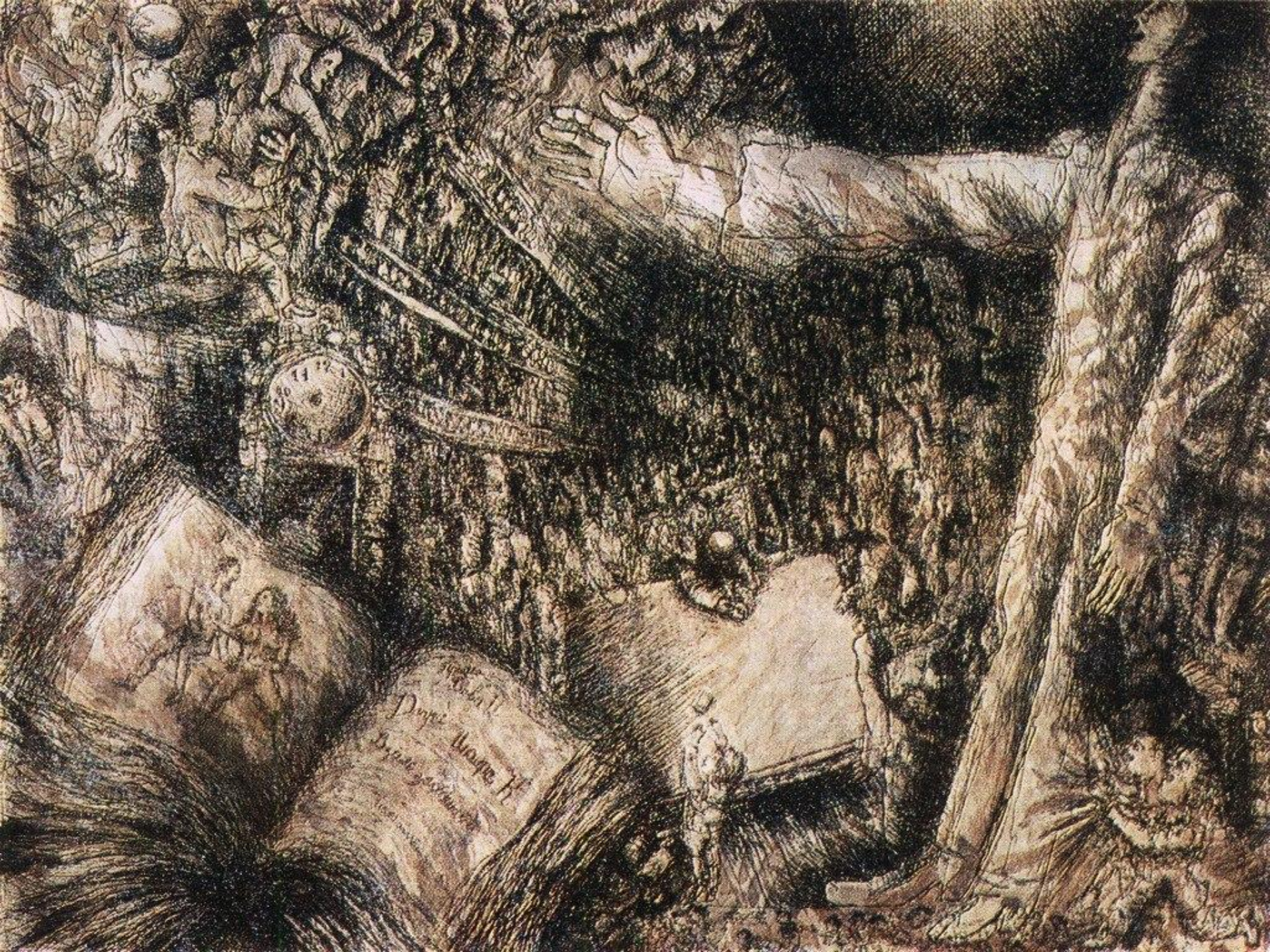


- 
- **Мания** и **шизофрения**-распространённые и самые тяжёлые психические заболевания(психозы).
 - Если страдающий шизофренией нередко **осознаёт**, что болен, сотрудничает с врачом, то при мании пациент обычно **считает, что с ним всё в порядке**, и это окружающий мир следует “подправить”.
 - **Мания**-патологически высокая значимость какой-либо биологической потребности

- **Нейролептанальгезия** (греч. neuron нерв + lepsis хватание, приступ + греч. отриц. приставка ana- + algos боль) — комбинированный метод внутривенной общей анестезии, при котором пациент находится в сознании, но не испытывает эмоций (нейролепсия) и боли (анальгезия). Благодаря этому отключаются защитные рефлексy симпатической системы и уменьшается потребность тканей в кислороде. К преимуществам нейролептанальгезии также относятся: большая широта терапевтического действия, малая токсичность и подавление рвотного рефлексa.



**ЭТОТ БЕЗУМНЫЙ,
БЕЗУМНЫЙ,
БЕЗУМНЫЙ,
БЕЗУМНЫЙ МИР**





«Нельзя внезапно запретить
красить тюленей в фиолетовый цвет».



«Я — урод,
не надо меня фотографировать.
Вообще-то я не считаю себя уродом,
это меня так папа долго называл,
и я в это поверил».



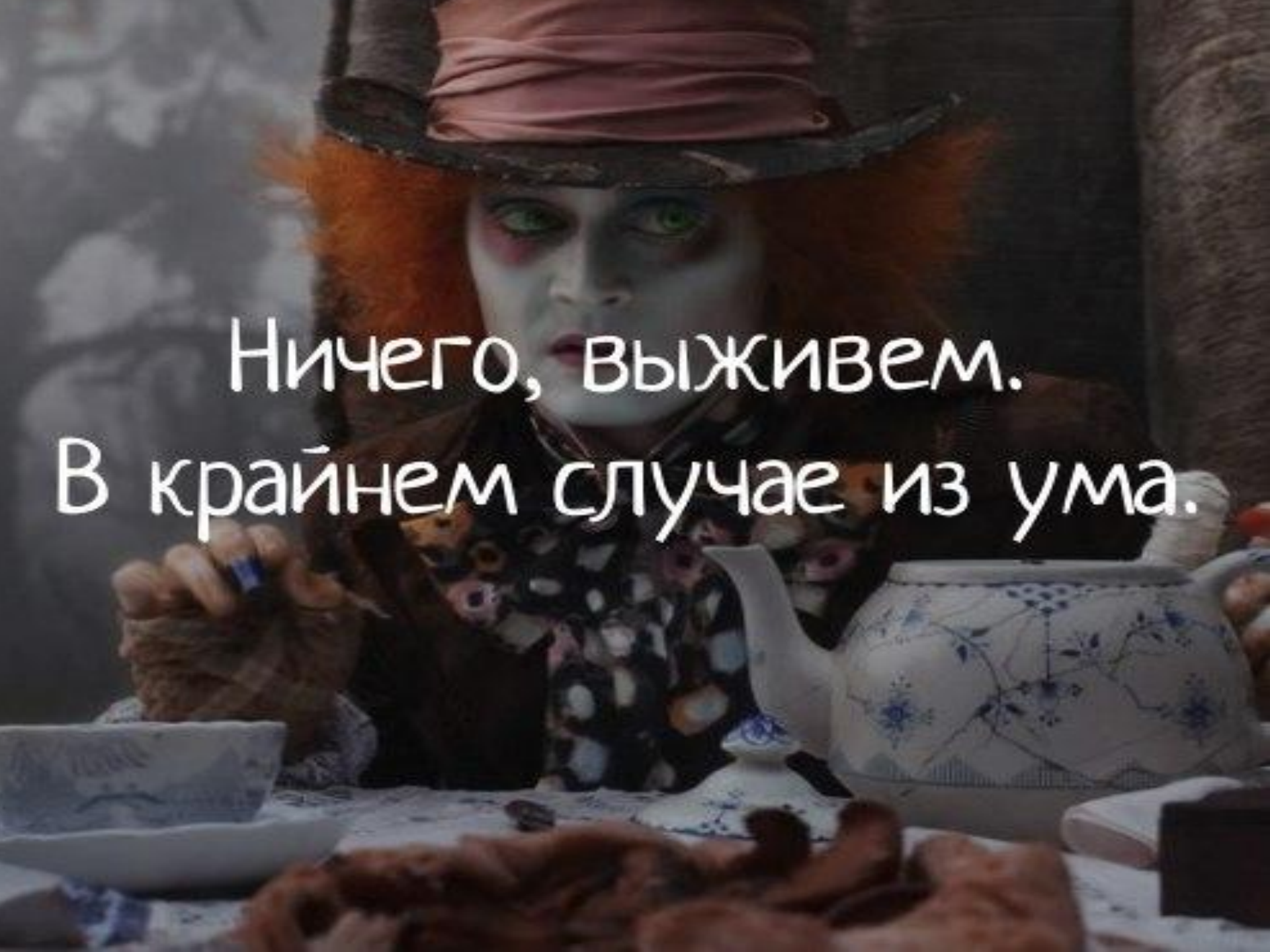
«У меня мечта здесь появилась —
хочу стать водителем фуры,
чтобы можно было просто ездить
и не общаться с людьми».



«Единственное отличие от вас в том,
что у меня от медикаментов немного подергивается
правая нога, а у вас такого нет.
Будете принимать галоперидол —
будете похожи».



«Я неизлечимо болен. Но я незаразный».



Ничего, выживем.
В крайнем случае из ума.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

