

Реферат на тему: «Нейролептики»

Выполнила: студентка 5 курса
Лечебного ф-та 10 гр
Некрасова О. В.

- Растущая распространенность психосоматических расстройств стала повседневной реальностью в работе врачей общей практики и других специалистов непсихиатрического профиля. В соматическом стационаре и на амбулаторном приеме число больных, нуждающихся в лечении психиатра, достигает половины. По данным российских исследователей, среди выявленных больных с психосоматическими расстройствами три четверти могут получать психофармакотерапию в общесоматической сети после консультации психиатра. Таким образом, в лечении психических расстройств роль врачей соматического профиля с каждым годом возрастает.

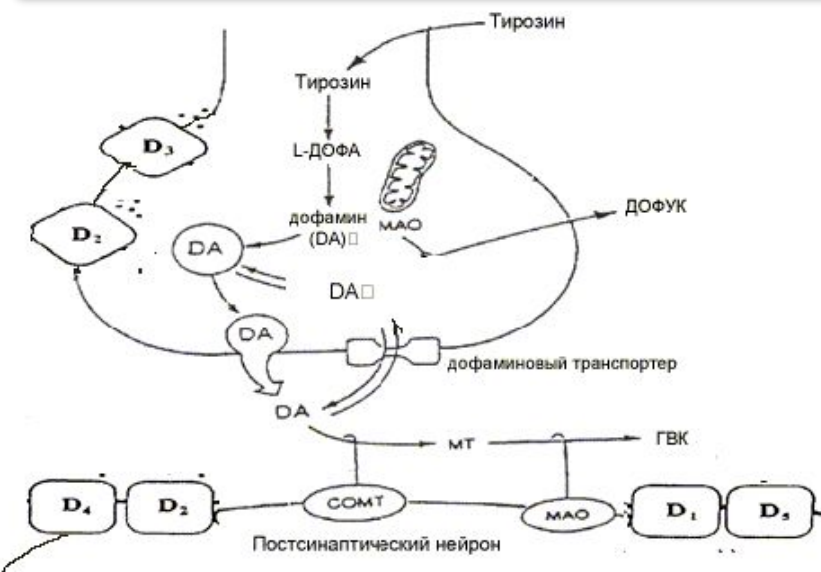
При использовании психофармакотерапевтических средств для лечения пациентов с психосоматическими расстройствами целесообразно использовать один препарат, который должен иметь минимальное число побочных эффектов, не взаимодействовать с соматотропными лекарствами, быть простым в использовании и безопасным при передозировке. К нейролептикам у врачей общей практики имеется настороженность как к сугубо психиатрическим препаратам. Такое отношение оправдано значительным количеством нежелательных влияний этих лекарств на соматическую сферу. Однако ряд нейролептиков отвечает вышеуказанным требованиям к психотропным средствам для лечения психосоматических расстройств и является препаратами «первого выбора».

- Тщательное планирование терапии при консультативном участии психиатра позволяет врачам общесоматической сети самостоятельно использовать нейрорептики «первого выбора» в лечении психосоматических расстройств и добиваться наилучшего результата при минимальных побочных действиях. Цель данной работы – ознакомиться с классом нейрорептиков, их классификацией, фармакологической характеристикой, разобраться в многообразии их эффектов, механизмом действия, показаниях и противопоказаниях к назначению данного класса препаратов и сделать выводы о справедливости их использования в общесоматической сети.

- Прежде чем начать рассказ об этом удивительном классе препаратов, необходимо рассмотреть основные медиаторы ЦНС, изменение числа которых в большую или меньшую сторону способствует возникновению тех или иных психических состояний.

Локализуется преимущественно в среднем мозге (черная субстанция, вентральная покрышка), обонятельной луковице, гипоталамусе и перивентрикулярной области продолговатого мозга. Производится в дофаминэргических нейронах из предшественника тирозина, который перемещается в нейрон активным транспортным насосом, а затем преобразовывается в дофамин двумя из трех энзимов, которые также синтезируют норадреналин. Разрушение дофамина осуществляется моноаминоксидазой (MAO) и катехолметилтрансферазой (COMT). Существует множество подтипов дофаминовых рецепторов. Можно выделить четыре главные дофаминэргические системы в ЦНС:

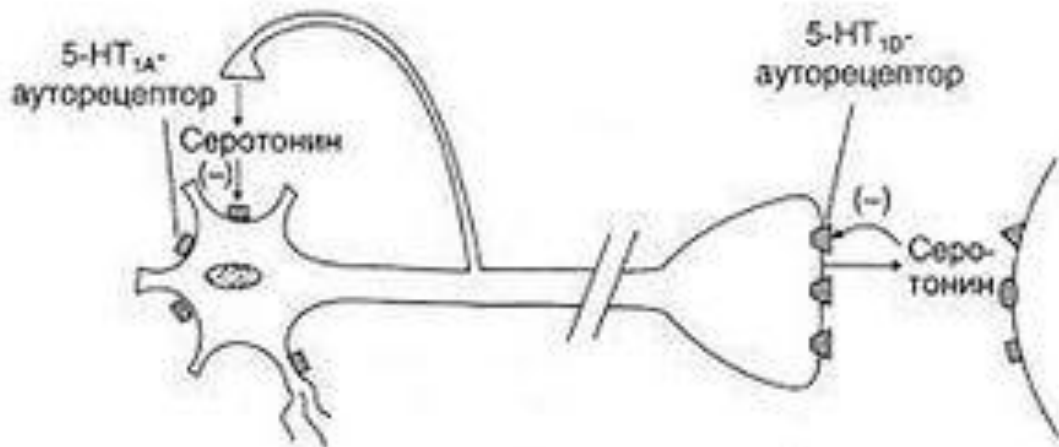
- (А) Стриопалидарная система;**
- (В) Мезолимбическая система;**
- (С) Мезокортикальная система;**
- (D) Нейрогипофизарная система;.**



Дофамин

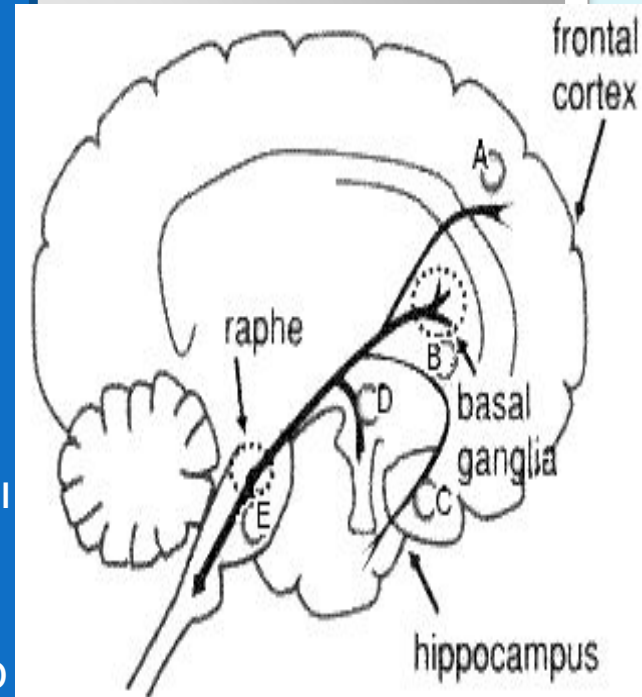
Локализация: ядра шва в ростральной части моста, нейроны дают проекции к лимбической системе, базальным ганглиям, коре больших полушарий. Играет важную роль в регуляции эмоционального поведения, двигательной активности, пищевого поведения, сна, терморегуляции, участвует в контроле нейроэндокринных систем. Серотонин производится из триптофана, после того как эта аминокислота транспортируется серотониновый нейрон. Ферменты триптофангидроксилаза и декарбоксилаза трансформируют триптофан в конечный продукт — серотонин. Сейчас известны по крайней мере четыре главных типа серотониновых рецепторов различных по фармакологическим и молекулярным свойствам.

Серотонин



Эффекты антидепрессантов связаны с блокадой серотонинового насоса — это путь от шва среднего мозга до префронтальной коры — **(А)**. Этот проводящий путь к префронтальной коре опосредуют влияние серотонина на когнитивные функции. Действие лекарств при обсессивно - компульсивном расстройстве, вероятно опосредовано путем от шва среднего мозга до базальных узлов — **(В)**. Этот путь также теоретически может регулировать с помощью серотонина и движения. Путь от шва до лимбической коры оказывает регулирующие функции серотонина на эмоции, включая панику и тревожность — **(С)**. Влияние серотонина на пищевое поведение и аппетит связаны с путем от шва среднего мозга до гипоталамуса — **(D)**. Влияние серотонина на половое функционирование могут быть связаны с путем, который проектируется от шва вниз в спинной мозг — **(Е)**.

Есть еще другие серотониновые центры в мозговом стволе, которые влияют на регуляцию цикла сна. Серотониновые нейроны из срединного шва среднего мозга и дофаминовые нейроны из черной субстанции проецируются на базальные ганглии, где могут взаимодействовать, причем серотонин тормозит выброс дофамина.



- Локализация: в мосте (голубое пятно, латеральная ретикулярная формация моста), в продолговатом мозге и ядре одиночного тракта. Многочисленные (несколько сотен) нейроны голубого пятна образуют диффузные проекции большой протяженности, достигая практически всех отделов ЦНС – коры больших полушарий, лимбической системы, таламуса, гипоталамуса, спинного мозга. В ЦНС, как правило, – тормозной медиатор (кора), реже – возбуждающий (гипоталамус). Является медиатором во всех постганглионарных симпатических окончаниях, за исключением потовых желез.

Норадреналин

- К нейролептикам относят ЛС, способные редуцировать психотическую симптоматику и психомоторное возбуждение.
- Под общим антипсихотическим действием понимают глобальное, недифференцированное, инцизивное («режущее», «проникающее»), общее редуцирующее влияние на психоз, сравнимое с терапевтическим действием шоковых методов

Нейролептики

- Блокада дофаминовых рецепторов (D_1 , D_2 , D_3 , D_4)
- Блокада серотониновых рецепторов (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D})
- Блокада M₁-холинорецепторов
- Блокада гистаминовых H₁-рецепторов
- Блокада центральных и периферических α_1 -адренорецепторов

Механизм действия

Тип связывания с рецепторами	Клинические проявления
D_2 —антагонизм	Общее антипсихотическое действие, эффективность в отношении позитивных симптомов шизофрении, развитие вторичного седативного эффекта, ЭПС, анальгезирующее и противорвотное действие, торможение секреции СТГ и увеличение секреции пролактина (галакторея и нарушения менструального цикла)
5- HT_2A —антагонизм	Эффективность в отношении негативных симптомов, ослабление ЭПС, улучшение когнитивных функций, регулирование сна за счёт медленноволновых стадий, уменьшение агрессивности, ослабление депрессивной симптоматики и мигренозных болей, усиление гипотензивных эффектов препаратов, нарушение эякуляции у мужчин
Высокое отношение сродства к 5- HT_2A/D_2 -рецепторам 5- HT_1A —агонизм	Нейролептическая активность, ослабление ЭПС по сравнению с одним D_2 —антагонизмом Усиление антипсихотического эффекта, антидепрессивная и анксиолитическая активность, улучшение когнитивных функций, ослабление ЭПС
5- HT_1D —антагонизм	Антидепрессивная активность, противорвотное действие, усиление антипсихотического и анксиолитического эффектов
5- HT_2C —антагонизм	Антидепрессивная и анксиолитическая активность, уменьшение влияния на секрецию пролактина, повышение аппетита и увеличение массы тела
Торможение обратного захвата серотонина и норадреналина	Антидепрессивная и анксиолитическая активность
α_1 —Антагонизм H_1 —Антагонизм	Ортостатическая гипотензия, тахикардия Седативное действие, повышение аппетита, увеличение массы тела, противоаллергическое и противозудное действие
M_1 —Антагонизм	Ослабление ЭПС, периферические холинолитические нежелательные эффекты (сухость слизистых оболочек, нарушение аккомодации глаз, запоры, задержка мочи), нарушение когнитивных функций, в том числе расстройства памяти

- Способность блокировать постсинаптические дофаминовые рецепторы с компенсаторным усилением синтеза и метаболизма **дофамина**, что подтверждается повышенным содержанием в биологических жидкостях его основного метаболита – гомованилиновой кислоты

Основой механизм действия

- **Фенотиазины и другие трициклические производные:**
 - Алифатические (алимемазин, промазин, хлорпромазин)
 - Пиперидиновые (перициазин, пипотиазин, тиоридазин)
 - Пиперазиновые (перфеназин, прохлорперазин, тиопроперазин, трифлуоперазин, флуфеназин)
- **Тиоксантены** (хлорпротиксен, зуклопентиксол, флупентиксол)
- **Бутирофеноны** (бенперидол, галоперидол, дроперидол)
- **Замещенные бензамиды** (амисульпирид, сульпирид, сультоприд, тиаприд)
- **Производные индола** (дикарбин)
- **Атипичные нейролептики:**
 - Производные дибензодиазепина (кветиапин, клозапин, оланзапин)
 - Производные бензизоксазола (рисперидон)
 - Производные бензизотиазолилпиперазина (зипразидон)
- **Производные раувольфии**

Классификация

- 1. Избирательные блокаторы дофаминовых рецепторов
- Галоперидол, пимозид, сульпирид, амисульприд
- Выраженное антипсихотическое действие. Ослабление эмоционально-волевых нарушений в структуре дефекта (в небольших дозах). Высокий риск экстрапирамидных и эндокринных расстройств.
- 2. Активные блокаторы дофаминовых рецепторов и одновременно слабые или умеренные блокаторы серотониновых и $\alpha 1$ -норадреналиновых рецепторов
- Перфеназин, флуфеназин, зуклопентиксол, флупентиксол
- Спектр эффектов схож с 1-ой группой. Умеренный риск гипотензии.
- 3. Неизбирательные блокаторы основных рецепторов головного мозга и вегетативной нервной системы
- Хлорпромазин, левомепромазин, тиоридазин, хлорпротиксен
- Выраженное седативное действие при относительной слабости антипсихотического эффекта. Низкий риск неврологических расстройств. Высокий риск вегетативных побочных эффектов (гипотензия, запоры, сухость во рту и др.).
- 4. Сбалансированные блокаторы дофаминовых и серотониновых рецепторов при умеренной активности в отношении $\alpha 1$ -норадреналиновых рецепторов
- Рисперидон, зипрасидон, сертиндол
- Отчетливое антипсихотическое и антинегативное действие. Умеренный риск сердечно-сосудистых нарушений. Низкий риск неврологических и эндокринных нарушений.
- 5. Преимущественно блокаторы серотониновых, а не дофаминовых рецепторов с недифференцированным влиянием на рецепторы других нейромедиаторных систем
- Клозапин, оланзапин, кветиапин
- Выраженное или умеренное антипсихотическое действие. Высокий риск гипотензии и лекарственной седации. Низкий риск неврологических и эндокринных расстройств.

**Клинико-нейрохимическая
классификация нейролептиков,
основанная на различии
соотношения их аффинитета к
разным рецепторам**

- Известна еще одна классификация нейролептиков, которая подразделяет их на 2 большие группы: **типичные и атипичные.**
- Типичные нейролептики, или нейролептики первого поколения, действуют путём изолированной блокады D_2 -рецепторов, нарушают функции экстрапирамидной системы (с-м Паркинсонизма). К ним относят хлорпромазин, флуфеназин, галоперидол, тиоксантен, трифторперазин, перфеназин, тиоридазин и другие.
- Атипичные нейролептики, или нейролептики второго поколения, - $D_2/5-HT_{2A}$ -антагонисты, действуют как на дофаминергическую, так и на серотонинергическую систему. Благодаря блокаде 5- HT_{2A} -рецепторов стриатума они редко вызывают экстрапирамидные симптомы.



Типичные нейролептики:

Сильное и среднее
антипсихотическое действие
Выраженные
нежелательные эффекты
(ЭПС, нейроэндокринные,
адрено- и
холинолитические, токсико-
аллергические)
Действуют только на
позитивные симптомы
шизофрении
(изолированный D₂-
антагонизм)
Вызывают депрессию,
ухудшая эмоциональное
состояние и когнитивные
функции больных
Плохая комплаентность
Нарушают качество жизни
больных

Атипичные нейролептики:

Достаточно выраженное
антипсихотическое
действие
Отсутствие или
дозазависимая ЭПС и
нейроэндокринные
расстройства
Практически отсутствуют
нежелательные адрено- и
холинолитические
эффекты
Действуют на позитивные
и негативные симптомы
шизофрении (сочетанный
D₂- и 5-HT-антагонизм)
Улучшает когнитивные
функции и
эмоциональное состояние
Лучше переносятся
больными
Хорошая комплаентность
Улучшение качества
жизни больных

- Антипсихотическое действие -
устраняют продуктивную симптоматику
психозов (бред и галлюцинации),
аффективные расстройства
- Устраняют психомоторное возбуждение
без нарушения сознания

Свойства нейролептиков

- Нейролептики хорошо всасываются при приеме внутрь
- Быстро распределяются в тканях организма
- Легко проникают через ГЭБ
- Высокие концентрации создаются в легких, печени и надпочечниках
- Биодоступность 60-80%
- Смах в крови производных фенотиазина и бутирофенона при пероральном приеме – через 2-6 час, а $T_{1/2}$ составляет 10-35 час, у бензамидов – 0,5-3 и 3-10 час соответственно
- Равновесная концентрация препаратов в крови – в среднем через неделю после начала лечения
- Нейролептики связываются с белками плазмы на 85-99%
- Большинство препаратов легко проникают через плаценту (за исключением тиоксантенов) и в небольших количествах – в грудное молоко
- Метаболизм в печени через систему цитохромов CYP 2D6 и 1A2
- Многие, в т.ч. фенотиазиновые производные, имеют активные метаболиты
- Большинство нейролептиков выводится преимущественно в виде неактивных метаболитов почками, некоторые препараты (например, пипотиазин, хлорпротиксен, дроперидол, тиоридазин) экскретируются преимущественно с желчью.

Фармакокинетика

- Острые и хронические психозы различной этиологии
- Синдромы психомоторного возбуждения
- Купирование и профилактика обострений при шизофрении
- Некоторые обсессивно-компульсивные расстройства
- Гиперкинетические двигательные расстройства и тики
- Нарушения поведения и сферы влечений при психопатиях и психопатоподобных синдромах, в том числе и у детей
- Некоторые психосоматические и соматоформные расстройства
- Выраженная бессонница
- Неукротимая рвота
- Премедикация перед наркозом, нейролептаналгезия (дроперидол)

Показания к применению

- **Индивидуальная непереносимость**
- **Токсический агранулоцитоз в анамнезе**
- **Закротоугольная глаукома и аденома предстательной железы (для препаратов с холиноблокирующими свойствами)**
- **Порфирия, паркинсонизм, феохромоцитома (для бензамидов)**
- **Аллергические реакции в анамнезе на нейролептики**
- **Тяжелые нарушения функций почек и печени**
- **Заболевания ССС в стадии декомпенсации**
- **Острая лихорадка**
- **Инттоксикация веществами, возбуждающими ЦНС**
- **Коматозное состояние**
- **Беременность и лактация (особенно производные фенотиазина)**

Противопоказания

1. Препараты **психоседативного действия** – вызывают состояние психомоторной апатии (снижение двигательной активности, угнетение эмоционально-волевой сферы, отсутствие инициативы)

Аминазин, клозапин (лепонекс), хлорпротиксен, галоперидол, дроперидол

Особенности применения: психозы с резко выраженными признаками возбуждения

Противопоказания: психозы с признаками угнетения, вялость, депрессия, ступор, апатоабулический синдром

Влияние на психическую деятельность

2. **Препараты без психоседативного действия**

(активизируют мимику и подвижность, стимулируют двигательную активность, улучшают настроение)

трифтазин, этаперазин, модитен, мажептил

Особенности применения:

психозы с угнетением психомоторной деятельности; апато-абулические, ступорозные состояния

Противопоказания: аффективные нарушения, мании, психомоторное возбуждение

Препарат	Торговое название	Способ введен.	Длит. действ.
Флуфеназин	Модитен-депо	В/м	2-4 нед
Флуфеназина энантат	Модитен-рет	В/м	1-2 нед
Пипотиазин	Пипортил Л4	В/м	3-4 нед
Галоперидол		В/м	2-3 нед
Тиоридазин	Меллерил-рет	внутри	1 сутки

Пролонгированные формы

- Максимальную непрерывность терапевтического воздействия
- Надежный контроль за приемом ЛС у больных, не понимающих необходимости проведения длительной терапии
- Более стабильную и низкую концентрацию ЛС и потому меньшую выраженность НЛР
- Более низкую суммарную дозу, что снижает риск развития поздних НЛР, в т.ч. и поздней дискинезии, уменьшает общую стоимость лечения
- Для работающих более удобный режим дозирования и улучшение комплаентности больных

Обеспечивают

Одна из главных особенностей действия препарата - сильный седативный эффект на фоне антипсихотического действия и влияния на эмоциональную сферу. Выражено неселективное действие на дофаминовые рецепторы в области гипоталамуса и ретикулярной формации головного мозга. Влияет на центральные механизмы терморегуляции (гипоталамус).

- Выражен альфа-адреноблокирующий эффект - гипотензия, атропиноподобный - холинолитический, антигистаминный, ганглиоблокирующий.
- Фармакокинетика: период полувыведения - 25 ч. Эффект на поведенческие реакции пациентов сохраняется до 4 недель после отмены, в течение нескольких месяцев экскретируются печенью его метаболиты, которые могут оказывать какое-то воздействие. Потенцирует действие снотворных, наркотических, анальгезирующих препаратов.
- В психиатрической практике применяется для купирования психомоторного возбуждения, продуктивной симптоматики у больных шизофренией, при хронических параноидных и галлюцинаторно-параноидных состояниях, маниакальном возбуждении у больных биполярными расстройствами, пресинильных психозах и других психических заболеваниях, сопровождающихся возбуждением, страхом, напряжением.
- При применении препарата могут развиваться экстрапирамидные расстройства, акатизия. При длительном приеме возможны: повышение массы тела, нарушения сна, общая слабость, депрессивные расстройства.
- Доза препарата зависит от способа введения (внутрь, внутримышечно, внутривенно), показаний, возраста и состояния больного. Начальная доза составляет 0,025-0,075 г/сут. Средняя доза 0,3- 0,9 г/сут. Высшая доза внутрь 1,5 г/сут.; внутримышечно 1 г/сут.; в вену разовая 0,1 г, 0,25 г/сут.

Аминазин (фенотиазин)

- **Галоперидол** (галоприл, сенорм, транкодол, Haloperidole, Haldol, Halidor, Senorm, Trancodol). Один из наиболее активных нейролептиков. Выражение блокирует центральные дофаминергические рецепторы, менее выражение центральные альфа-норадренергические рецепторы. Не оказывает центрального и периферического антихолинергического действия. Часто вызывает экстрапирамидные расстройства.
- Эффективный препарат для купирования психомоторного возбуждения различного генеза, продуктивной психотической симптоматики, выражена тропность к галлюцинаторным расстройствам. Эффект зависит от дозы препарата - от седативного в малых дозах до активирующего и мощного антипсихотического.
- В малых дозах используется при невротических и реактивных состояниях, сенильных психозах, тикозных расстройствах.
- Минимальная доза 0,3-1,5 мг/сут., средняя доза - 15 - 40 - 60 мг/сут. в зависимости от особенностей заболевания.
- Наиболее существенные осложнения - экстрапирамидные расстройства в виде паркинсонизма, акатизии, дистонии. В начале лечения могут наблюдаться приступы психомоторного возбуждения и судорожные сокращения различных групп мышц. Могут возникать явления тревоги и страха, возможна бессонница. Препарат противопоказан при заболеваниях ЦНС с пирамидной и экстрапирамидной симптоматикой.

Галоперидол (бутирофенон)

Сульпирид (Бетамак, Догматил, Эглонил, Sulpiride, Abilit, Dogmatil, Eglonil, Nivelan, Omperan, Suprium, Vipral). Клинически характеризуется как препарат с "регулирующим" влиянием на ЦНС. Психотропные свойства включают антипсихотическое, тимоаналептическое, снотворное, антипаркинсоническое, транквилизирующее и стимулирующее действие. Специфичный дофаминовый D2 антагонист. Применяется для купирования тревожных, тревожно-депрессивных, обсессивно-фобических, ипохондрических состояний; психических расстройств, сопровождающихся вялостью, заторможенностью, апатией и адинамией. Как активирующее средство используется при апато-абулических состояниях.

Обычно хорошо переносится. Могут наблюдаться пирамидные расстройства, возбуждение, нарушения сна, повышение артериального давления, нарушения гормональной регуляции. Тормозит двигательную активность желудка и открывает привратник. Оказывает выраженный противорвотный эффект. Дозировка: 100 - 1000 мг/сут.

Сульпирид(бензамид)

- **Рисперидон** (Рисполепт, Risperidone, Rispolept). Производное бензисоксазола. Обладает селективной тропностью к серотониновым 5-HT₂ и дофаминовым D₂ рецепторам. Основное отличие его от других препаратов - тропность больше к 5-HT₂ чем к D₂ рецепторам и более постепенное связывание D₂ рецепторов. Это позволяет использовать препарат для купирования не только негативной, но и позитивной симптоматики.
 - Для рисполепта характерна способность купировать явления эмоционально-волевого дефицита (апат-абулии), устранять аутизацию, коррегировать первичные и вторичные когнитивные нарушения и улучшать познавательные способности. По данным нейрофизиологических исследований препарат опосредованно стимулирует дофаминэргическую передачу и обмен веществ в головном мозге, устраняет "лобно-затылочную" диссоциацию биоэлектрической активности, повышая активность фронтальных и префронтальных областей мозга. Помимо препарата выбора для лечения негативных расстройств при шизофрении, показан для применения в резистентных к терапии случаях, при лечении аффективных расстройств. Может использоваться для стабилизации настроения без риска инверсии фазы.
 - Другие показания: тикозные расстройства, олигофрении и расстройства развития, психические расстройства вследствие соматических заболеваний, СПИД, состояния возбуждения и агрессивности при деменциях, нервная анорексия, обсессивно-компульсивные расстройства, посттравматические стрессовые расстройства.
 - Эффект может наступать при назначении малых доз 1-4 мг/сут., средние дозировки 4-8 мг/сут.
 - Побочные эффекты при средних дозах - галакторея, олигоменорея, ортостатическая гипотензия, увеличение интервала Q-T на ЭКГ.
- П

Рисперидон – атипичный нейролептик

- Все антипсихотики **одинаково эффективны**, если используются в оптимальных дозах, а различаются по мощности и побочным эффектам
- **Дифференцированный подход** к назначению того или иного антипсихотика осуществляется с учетом клинической картины, индивидуальной переносимости, в соответствии со спектром психофармакологического действия и нежелательных эффектов препарата
- Новые **атипичные нейролептики** имеют **клинические преимущества** благодаря сочетанному эффекту на позитивные и негативные симптомы, симптомы депрессии и нарушение когнитивных функций, а также более благоприятному спектру НЛР
- Применение новых атипичных нейролептиков имеет большое значение для **улучшения качества жизни и социальной активности психических больных**

Заключение