

Антипсихотические препараты

Работа выполнена студенткой 6 курса педиатрического факультета
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Рощиной Екатериной Александровной

Антипсихотики (нейролептики) - группа психотропных ЛС, которые применяются для лечения психотических расстройств.

Когда используем?

Шизофрения

Психозы

Психомоторное возбуждение

При лечении наркомании

Гиперкинезы

Подземелье Мории = Дофаминэргические проекции мозга

Нейролептик



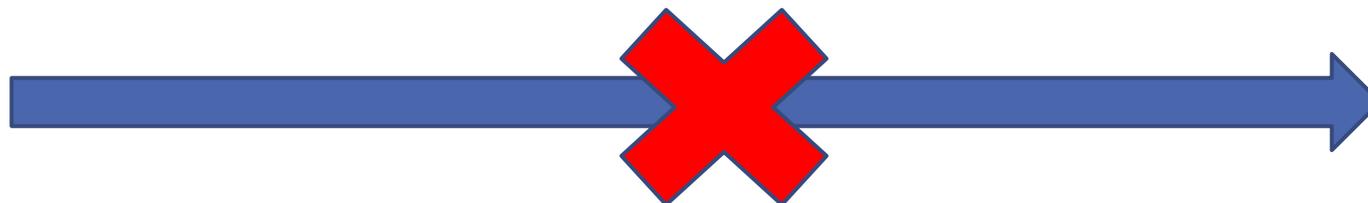
Дофамин



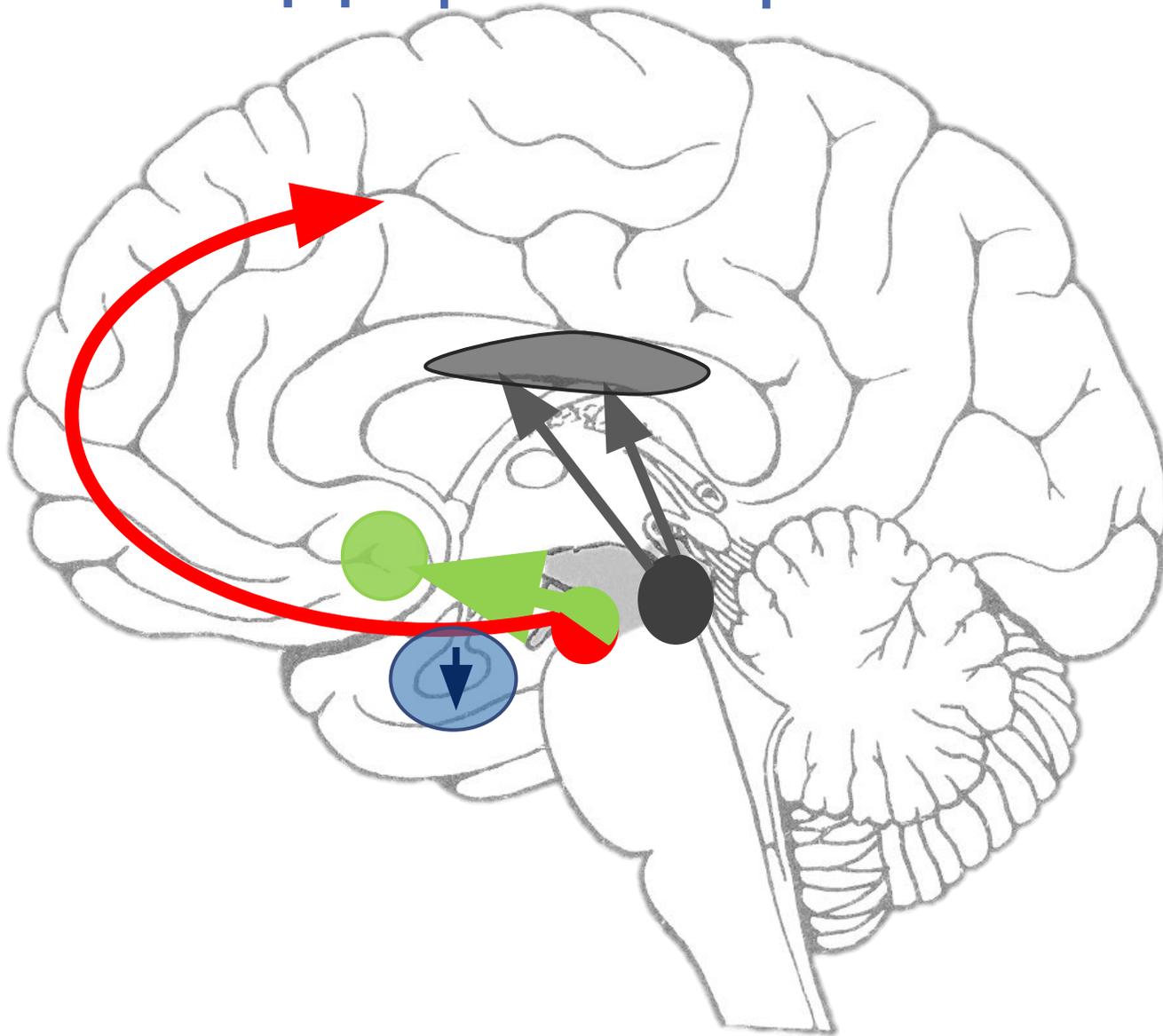
Антагонит D2R



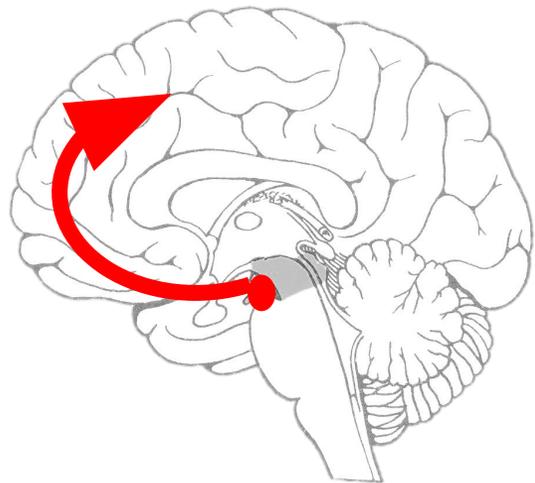
D2R



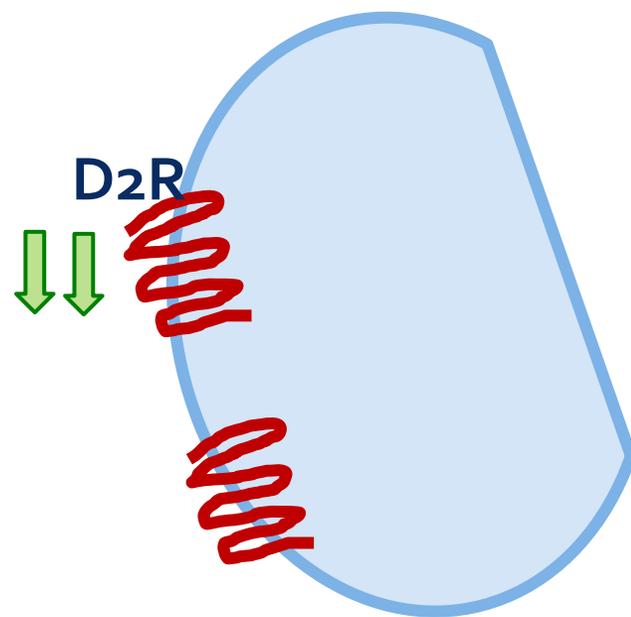
Дофаминэргические проекции мозга



1. Мезокортикальная проекция
2. Мезолимбическая проекция
3. Нигростриарная проекция
4. Тубероинфундибулярная проекция



Мезокортикальная проекция (в рамках шизофрении)



В рамках шизофрении:

↓ дофаминэргических процессов

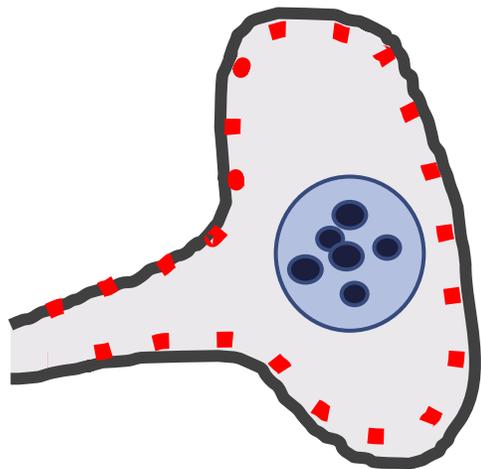
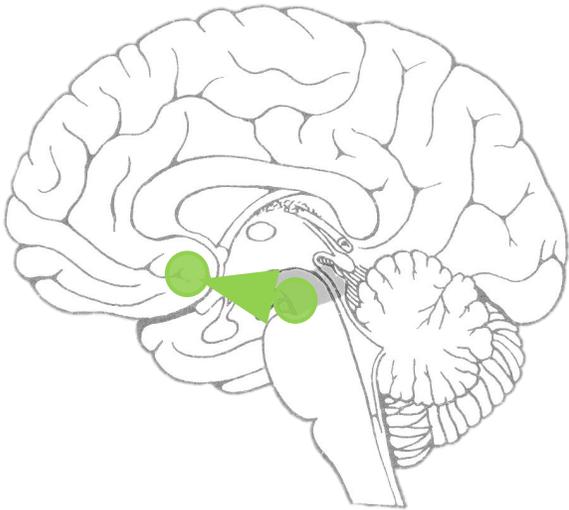


Появление
НЕГАТИВНОЙ симптоматики
(аффективное уплощение, апатия, абулия,
алогия, аутизация)

Дофаминэргический нейрон
вентральной области покрышки
среднего мозга

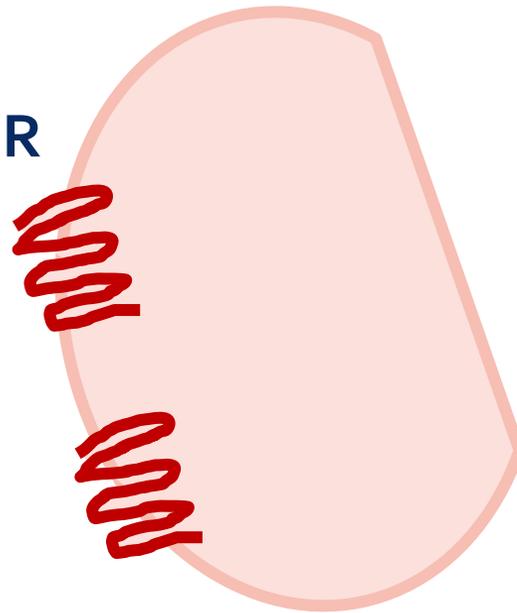
Нейрон во фронтальной коре

Мезолимбическая проекция (в рамках шизофрении)



ДЭ нейрон вентральной области
покрышки среднего мозга

↑↑↑
D₂R



Прилежащее ядро
(центр удовольствий)

В рамках шизофрении:

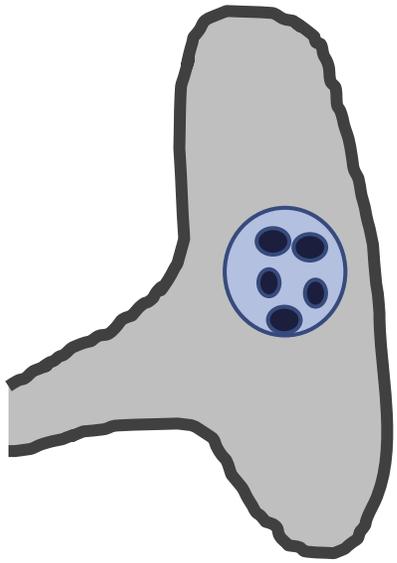
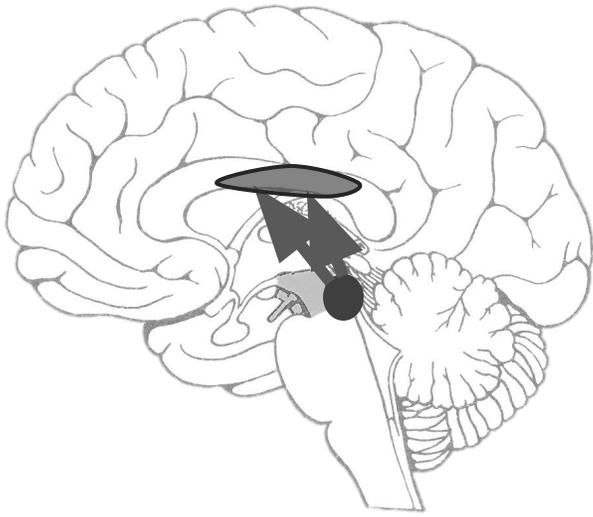
↑ дофаминэргических процессов
за счет гиперактивности ДЭ нейрона



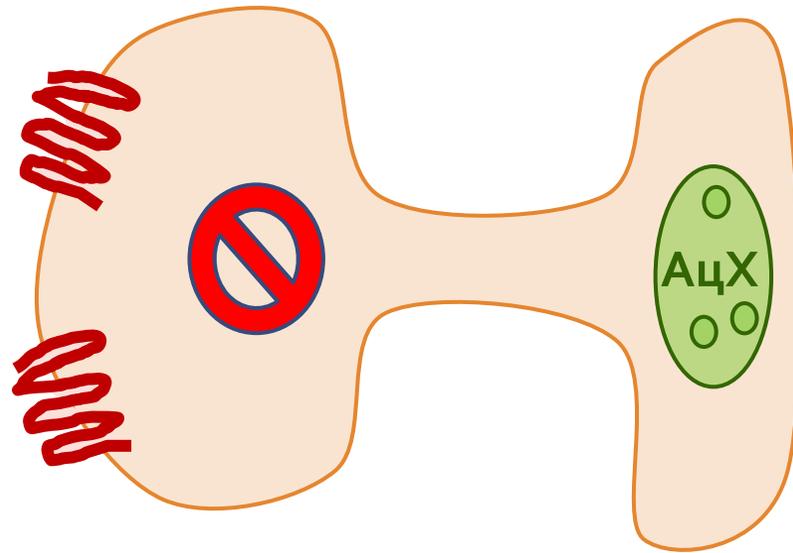
Появление
ПОЗИТИВНОЙ симптоматики
(бред, галлюцинация, психомоторное
возбуждение, кататония)

проекция
(обеспечивает
адекватную
двигательную
активность)

Стриатум



ДЭ нейрон черной
субстанции



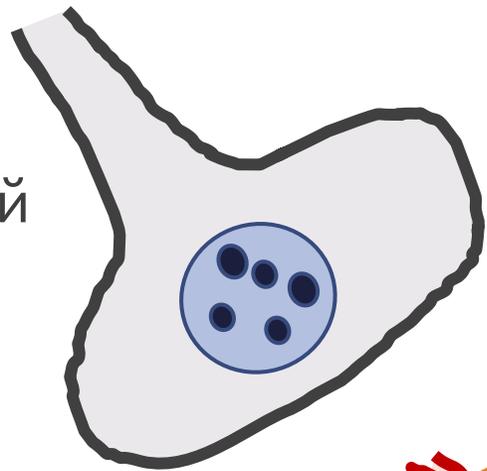
Холинэргический интернейрон



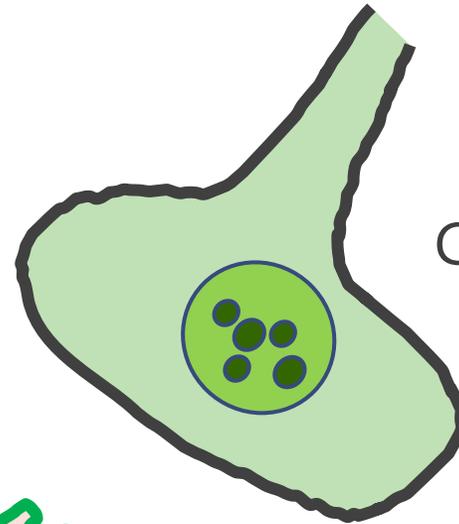
Активация R на ХЭ
нейроне ведет к
торможению последнего,
соответственно ↓
воздействия на Мхр

Тубероинфундибулярная проекция (регуляция пролактина)

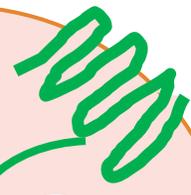
Дофаминэргический
нейрон



Серотонинэргический
нейрон



D2R



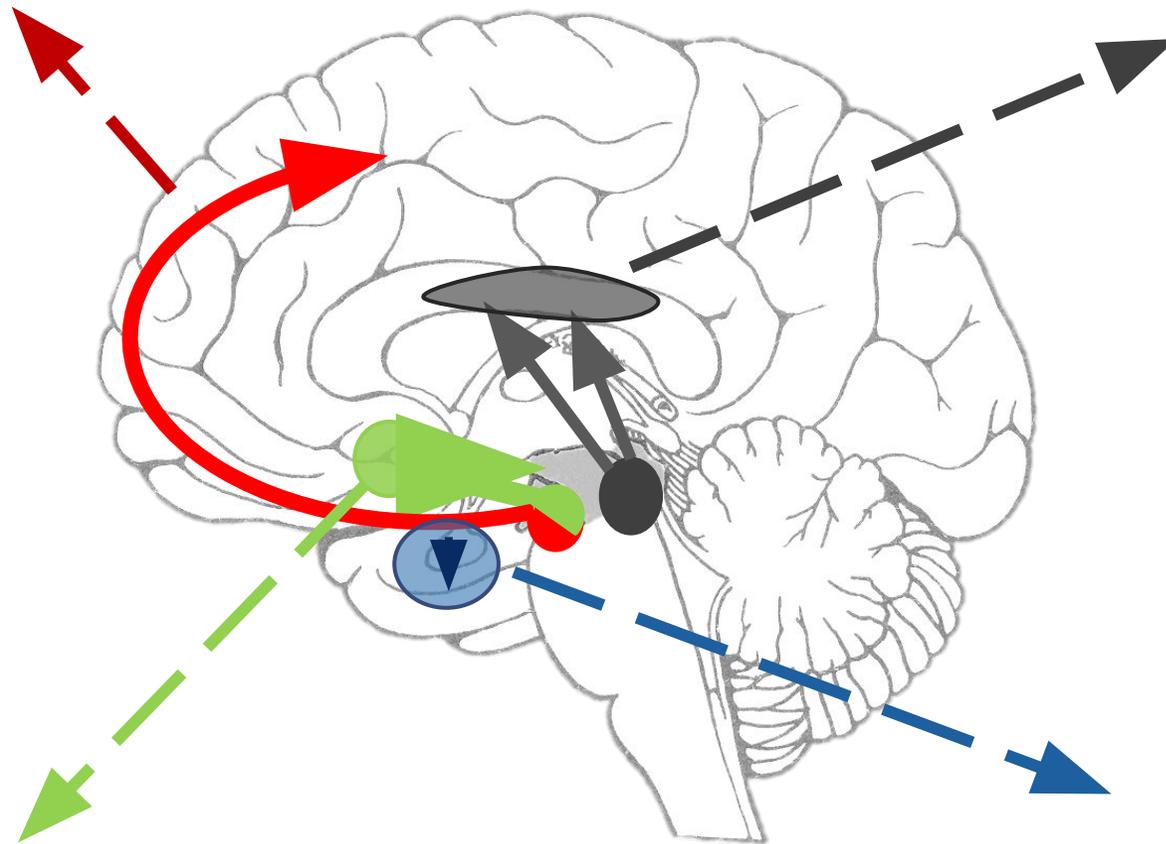
5HT 2A типа

Секреция
пролактина

Еще раз!

Мезокортикальная проекция
НЕГАТИВНАЯ симптоматика

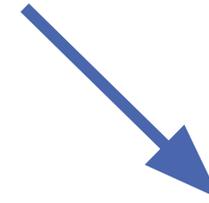
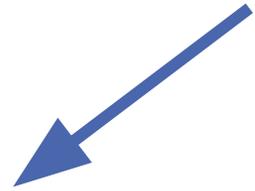
Нигростриарная проекция
Адекватная двигательная активность



Мезолимбическая проекция
ПОЗИТИВНАЯ симптоматика

Тубероинфундибулярная проекция
Регуляция пролактина

АНТИПСИХОТИКИ



**Типичный
нейролептик**
Антагонист D2R

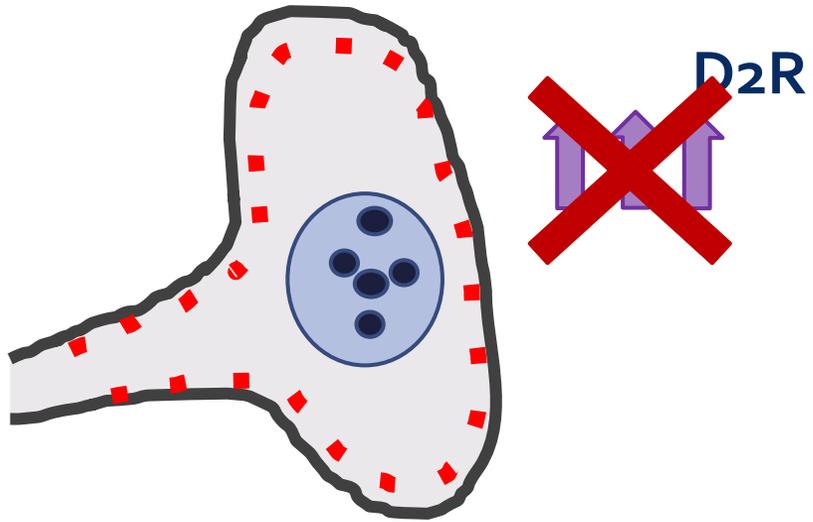
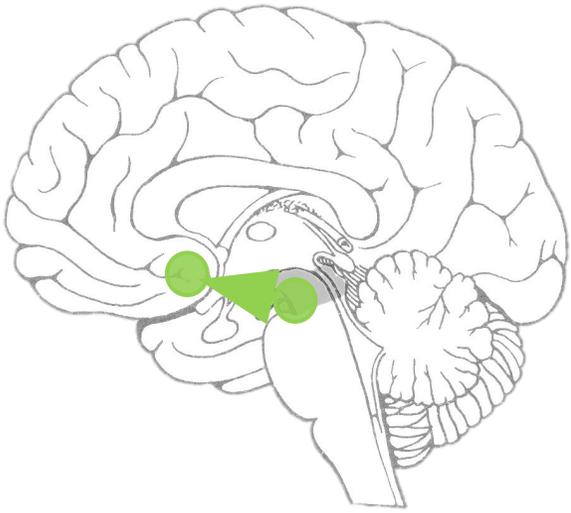


**Атипичный
нейролептик**
Антагонист D2R и
5HT2AR

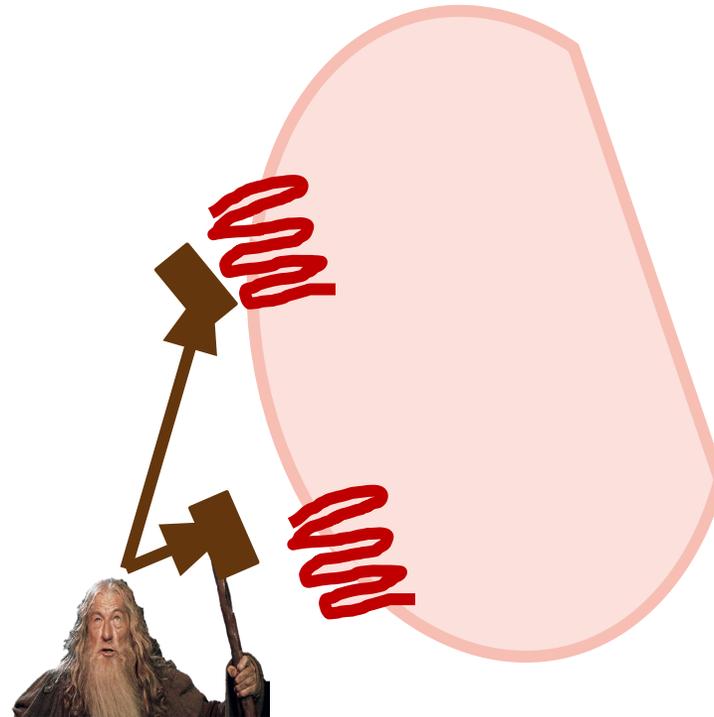


Типичные антипсихотики Антагонисты D2R

Мезолимбическая проекция



ДЭ нейрон вентральной области
покрышки среднего мозга



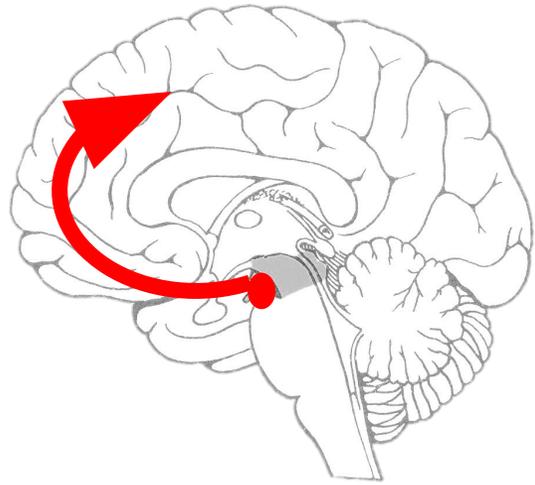
Прилежащее ядро

В рамках шизофрении:
↑ дофаминэргических процессов
за счет гиперактивности ДЭ нейрона



Появление
ПОЗИТИВНОЙ симптоматики

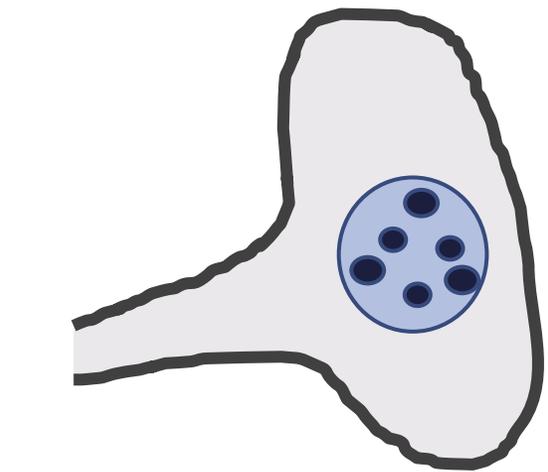
~~Позитивная
симптоматика~~



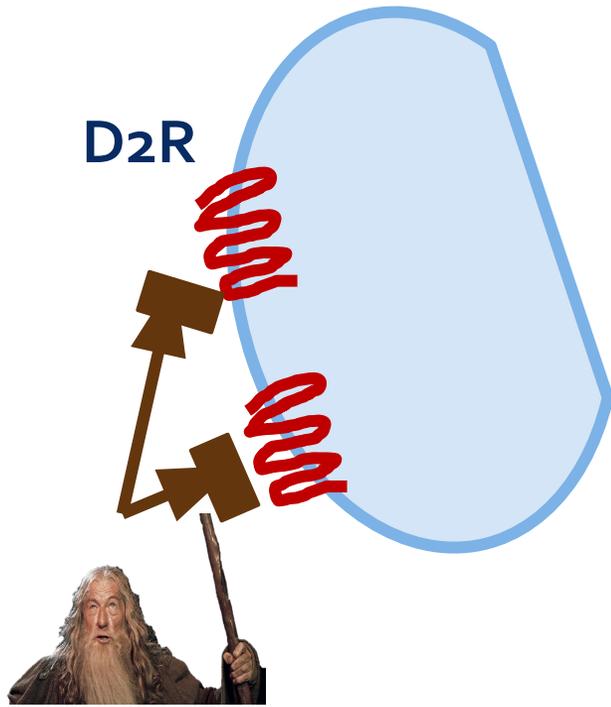
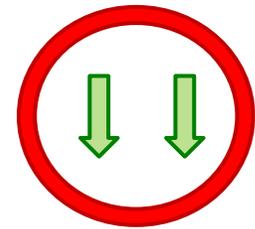
Мезокортикальная проекция (в рамках шизофрении)

В рамках шизофрении:
↓ дофаминэргических процессов
↓

Появление
НЕГАТИВНОЙ симптоматики



Дофаминэргический нейрон
вентральной области покрышки
среднего мозга

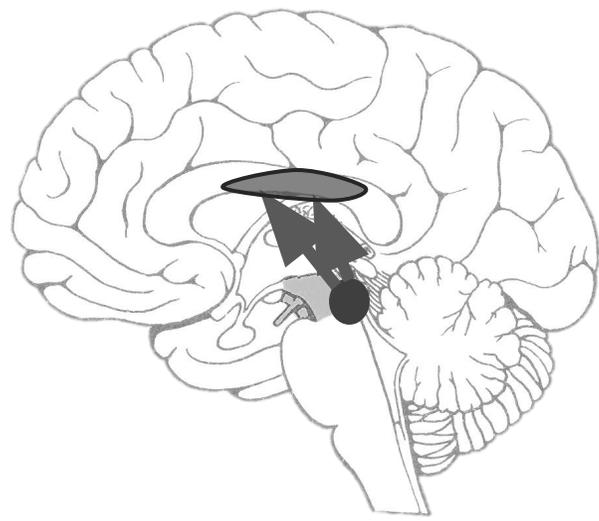


Нейрон во фронтальной коре

**Усугубление
негативной
симптоматики**

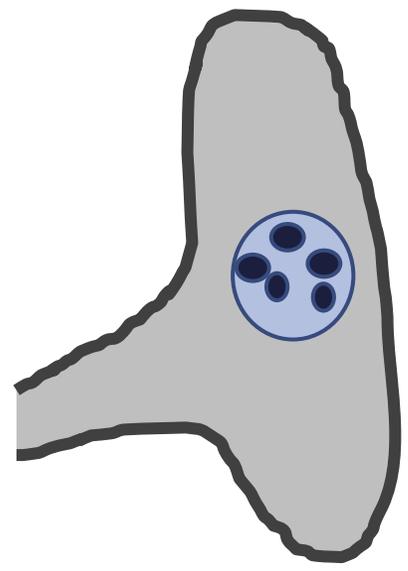
проекция
(обеспечивает
адекватную
двигательную
активность)

Стриатум

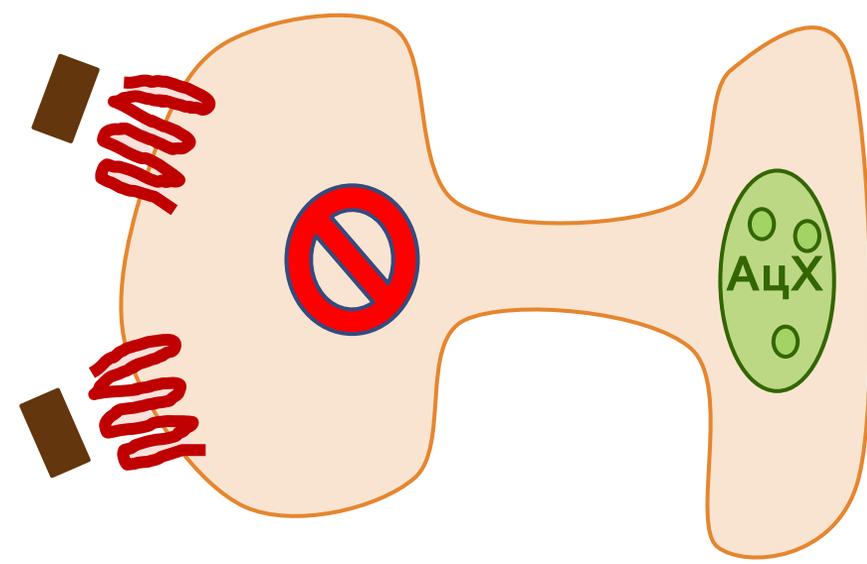


Активация R на ХЭ нейроне
ведет к торможению
последнего,
соответственно ↓
воздействия на Мхр

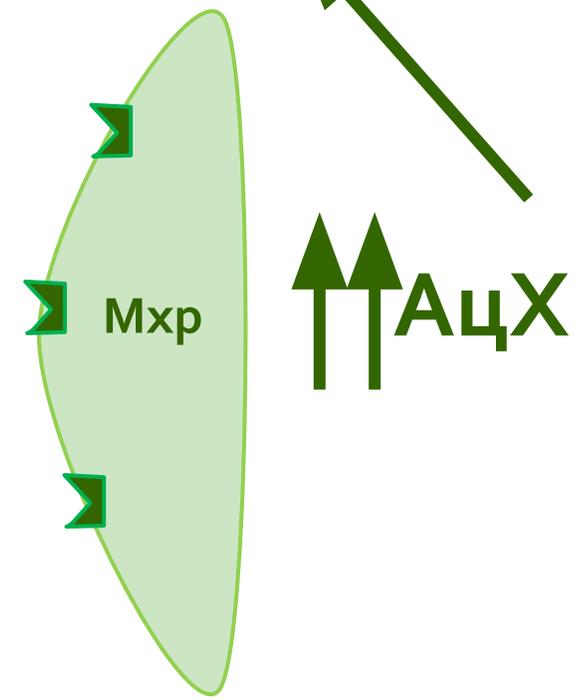
Экстрапирамидные нарушения



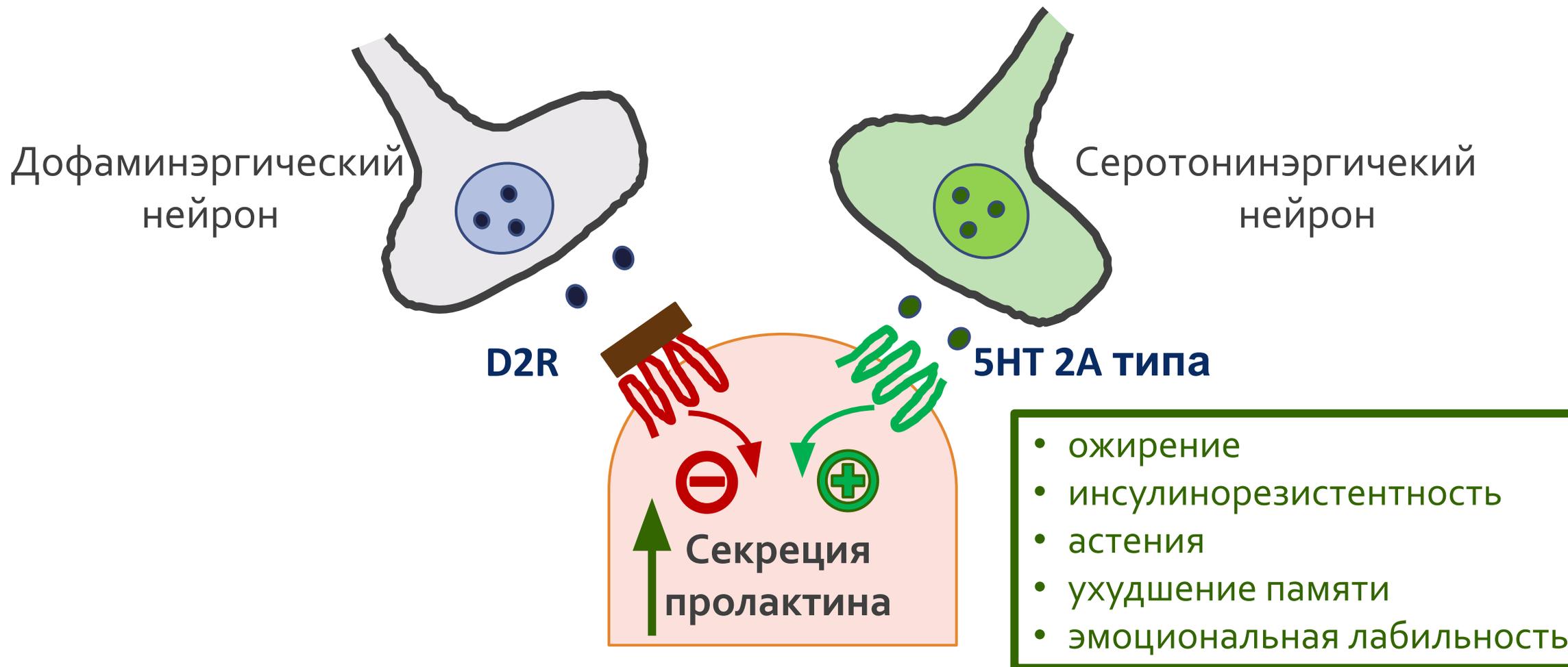
ДЭ нейрон черной
субстанции



Холинэргический интернейрон



Тубероинфундибулярная проекция (регуляция пролактина)



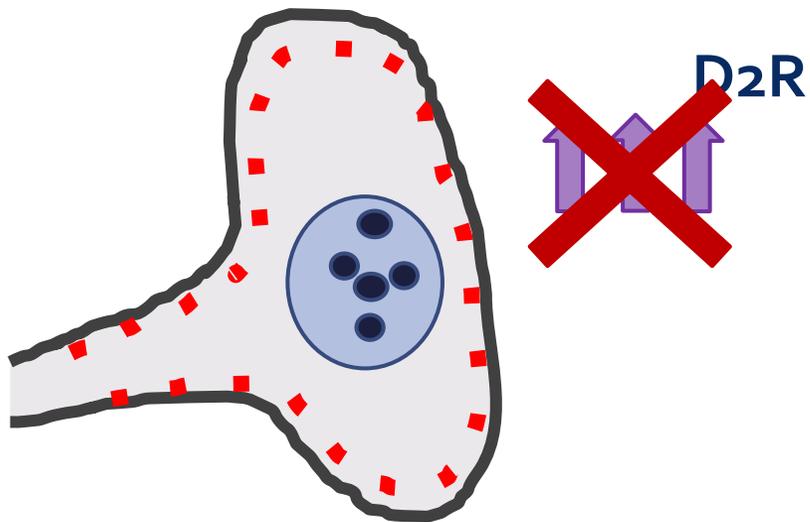
Атипичные антипсихотики Антагонисты D2R и 5HT2AR

Мезолимбическая проекция

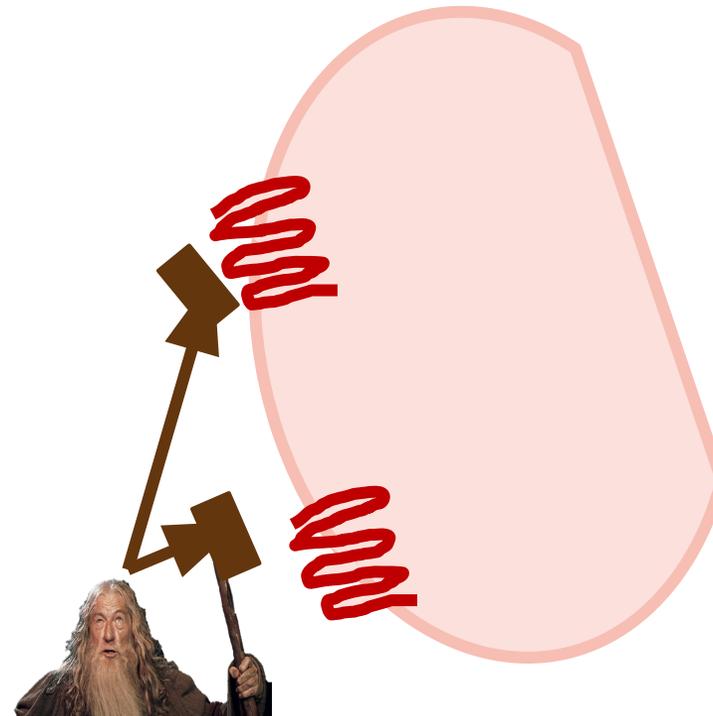
В рамках шизофрении:
↑ дофаминэргических процессов
за счет гиперактивности ДЭ нейрона



Появление
ПОЗИТИВНОЙ симптоматики



ДЭ нейрон вентральной области
покрышки среднего мозга



Прилежащее ядро

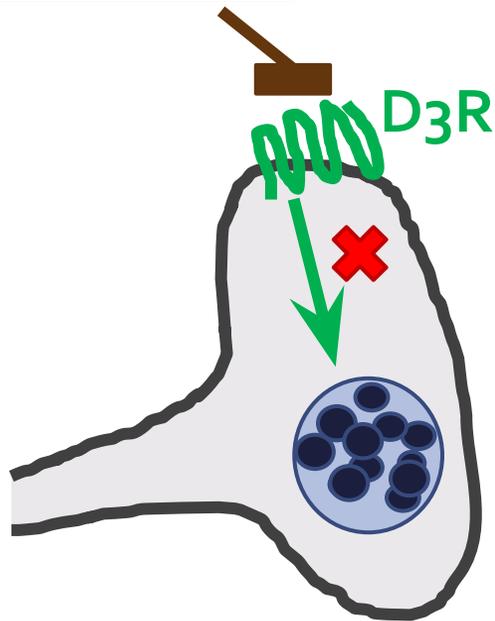
~~Позитивная
симптоматика~~

Мезокортикальная проекция

Первоначально при действии может усиливаться позитивная симптоматика

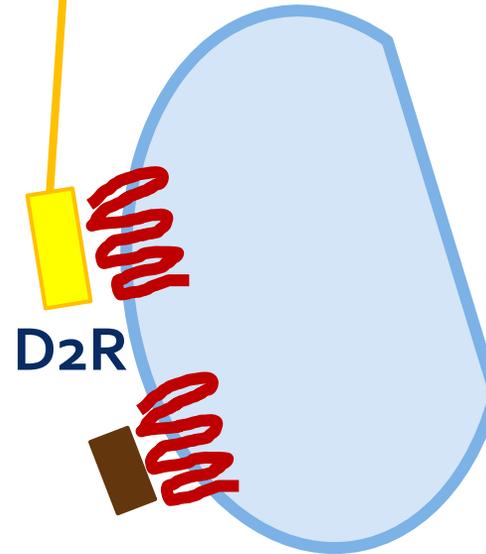
Т.е. в присутствии дофамина он частично блокирует рецептор, а в отсутствии Д – возбуждает рецептор.

Сульприд
Амисульприд



Дофаминэргический нейрон
вентральной области покрышки
среднего мозга

Арипипразол
(частичный агонист)

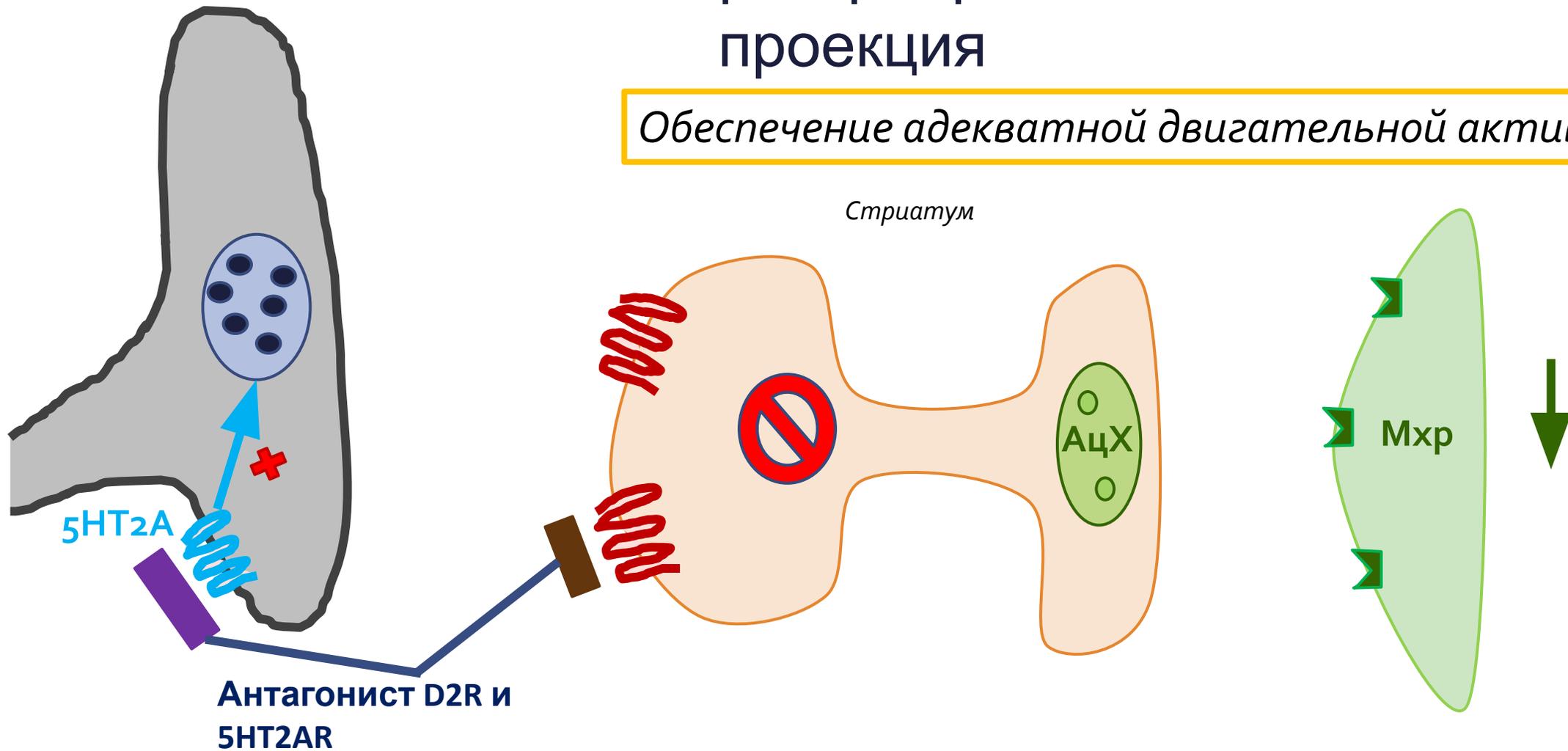


Нейрон во фронтальной коре

Эти препараты в начале лечения необходимо «перекрытия» другим антипсихотиком для устранения позитивной симптоматики.

Нигростриарная проекция

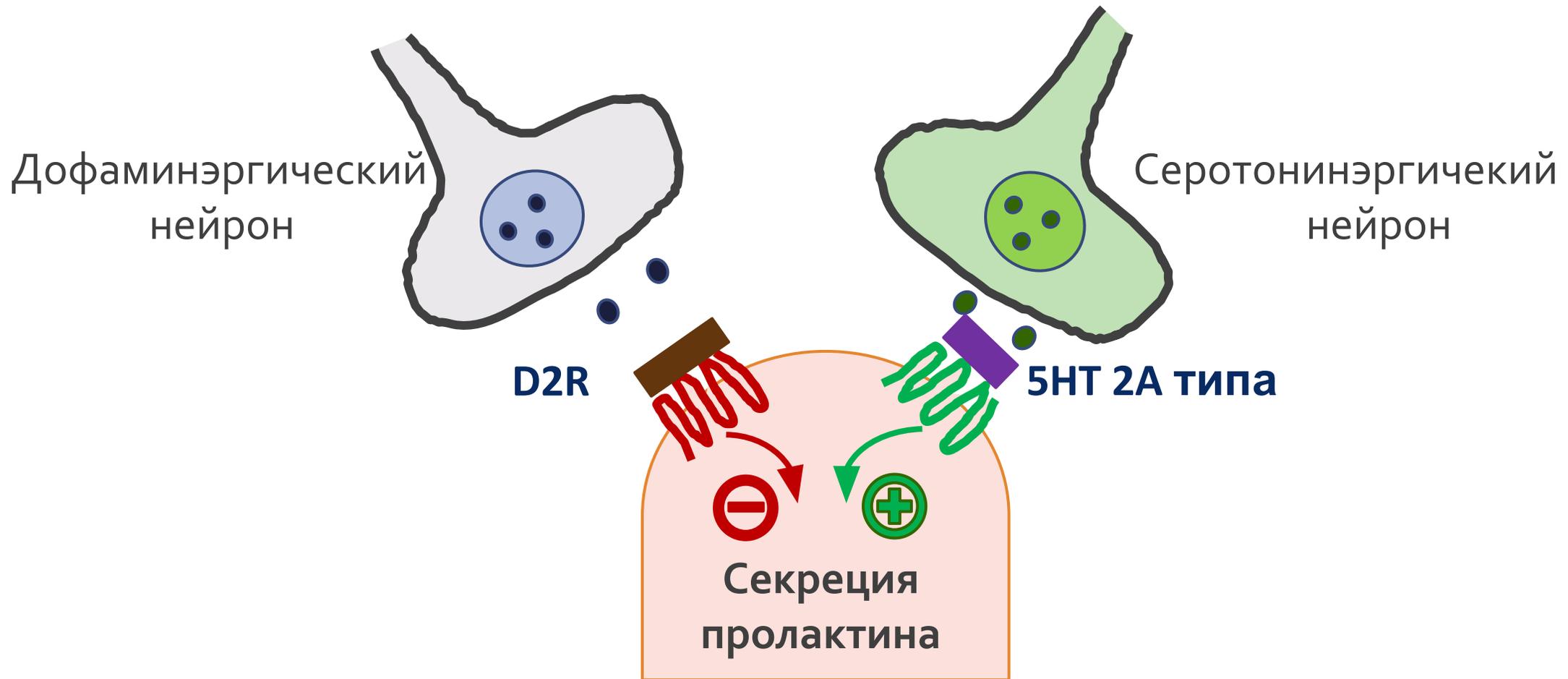
Обеспечение адекватной двигательной активности



ДЭ нейрон черной субстанции

Холинэргический интернейрон

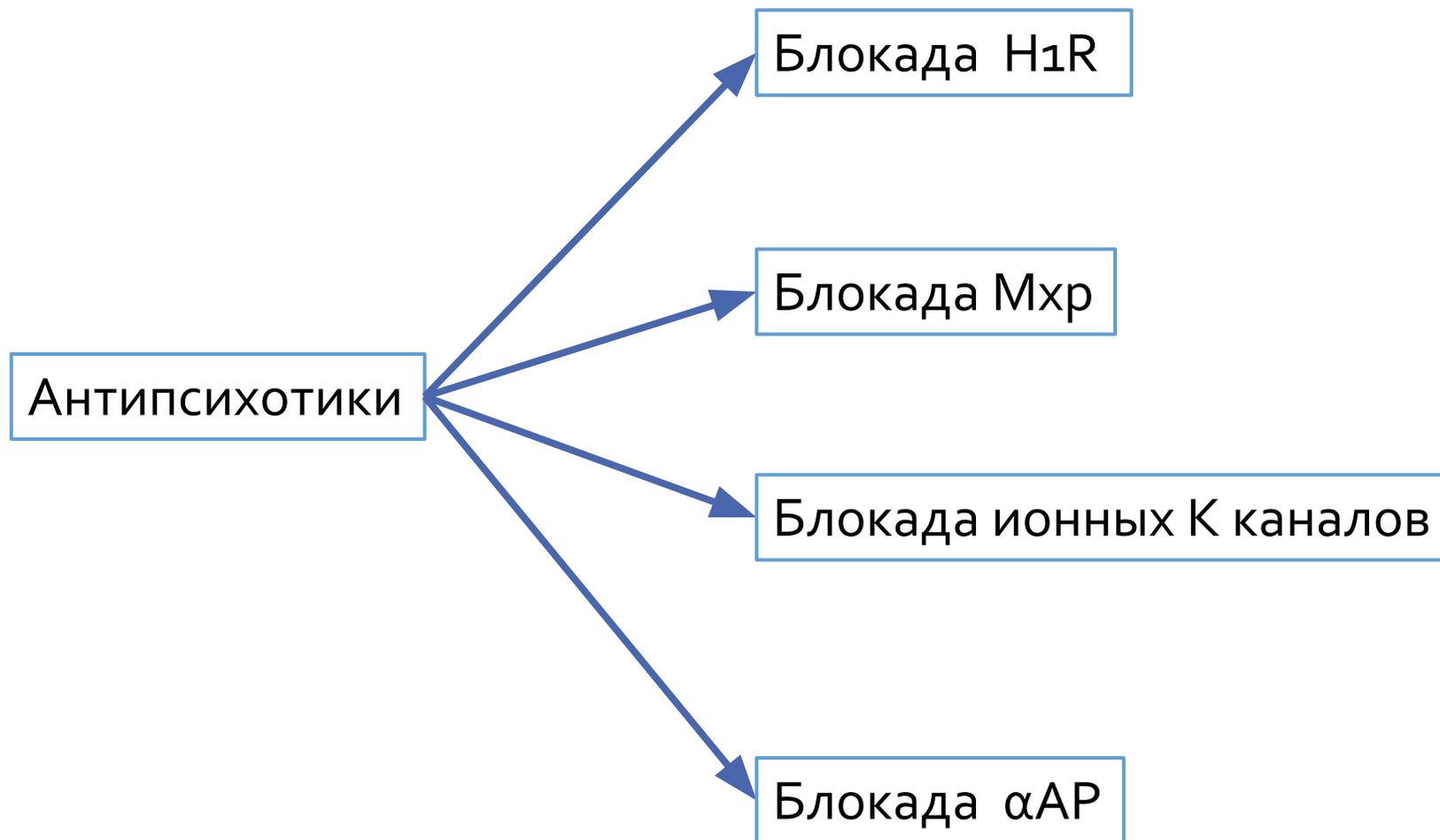
Тубероинфундибулярная проекция (регуляция пролактина)



Сравнение типичных и атипичных нейролептиков

Типичные антипсихотики	Атипичные антипсихотики
Антагонисты D ₂ R	Антагонисты D ₂ R + Антагонисты 5HT ₂ AR
Устраняют позитивную симптоматику	Устраняют позитивную симптоматику медленнее
Могут усугубить негативную симптоматику	Могут устранить негативную симптоматику
Вызывают ЭПР чаще	Вызывают ЭПР реже
Более быстрое наступление антипсихотического эффекта	Более медленное эффекта

Действие на другие рецепторы



Блокада H1R

Центральное действие:

- Седативный эффект
- ↑ аппетита

Периферическое действие:

- Противоаллергическое
- Противозудное

Блокада M_{хр}

Центральное действие

- Седативный эффект
- ↓ выраженности ЭПР

Периферические эффекты

- Атропиноподобное действие

Блокада α_{Ar}

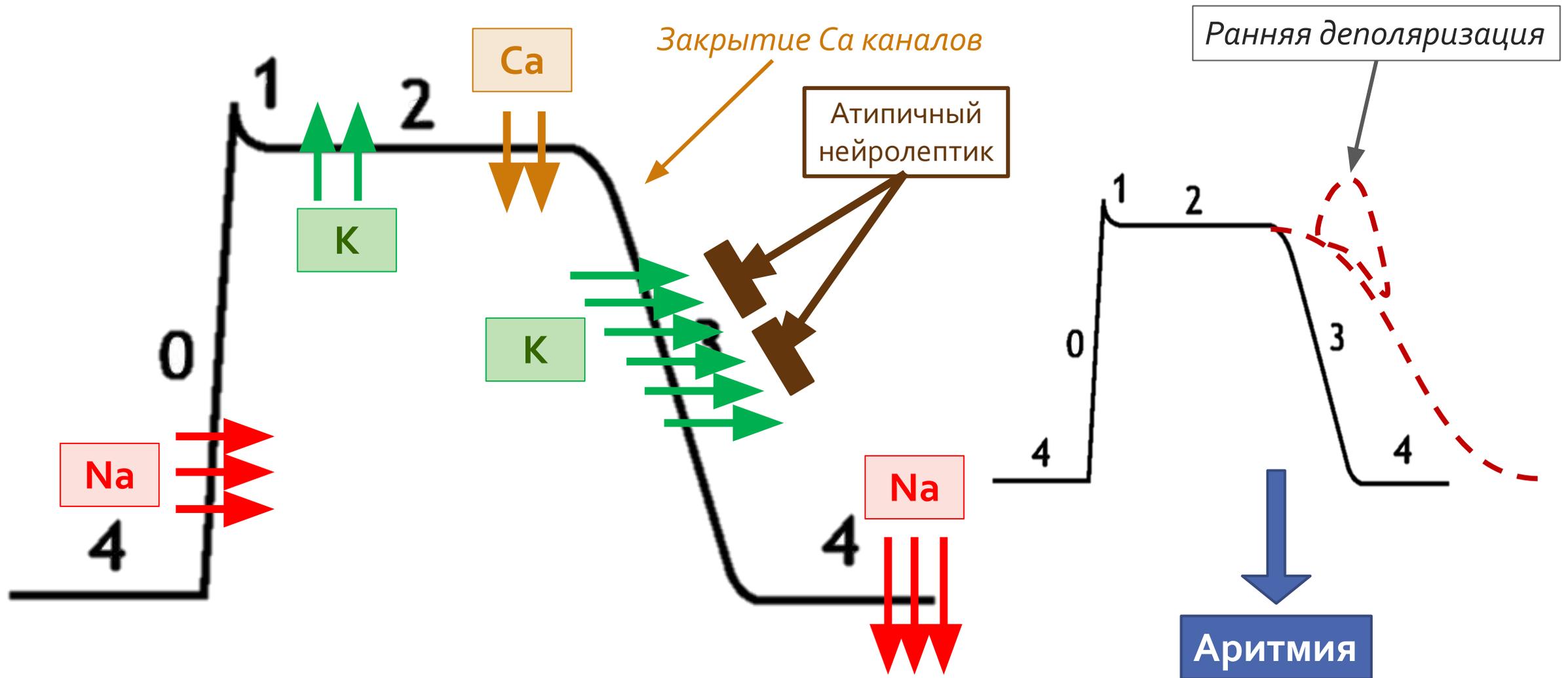
Центральное действие

- Седативный эффект
- Снижение отр. симптоматики (?)

Периферические эффекты

- Снижение АД

Блокада K каналов



«Терапевтические окна»

Типичные антипсихотики

% заблокированных D2R во всех системах одинаков



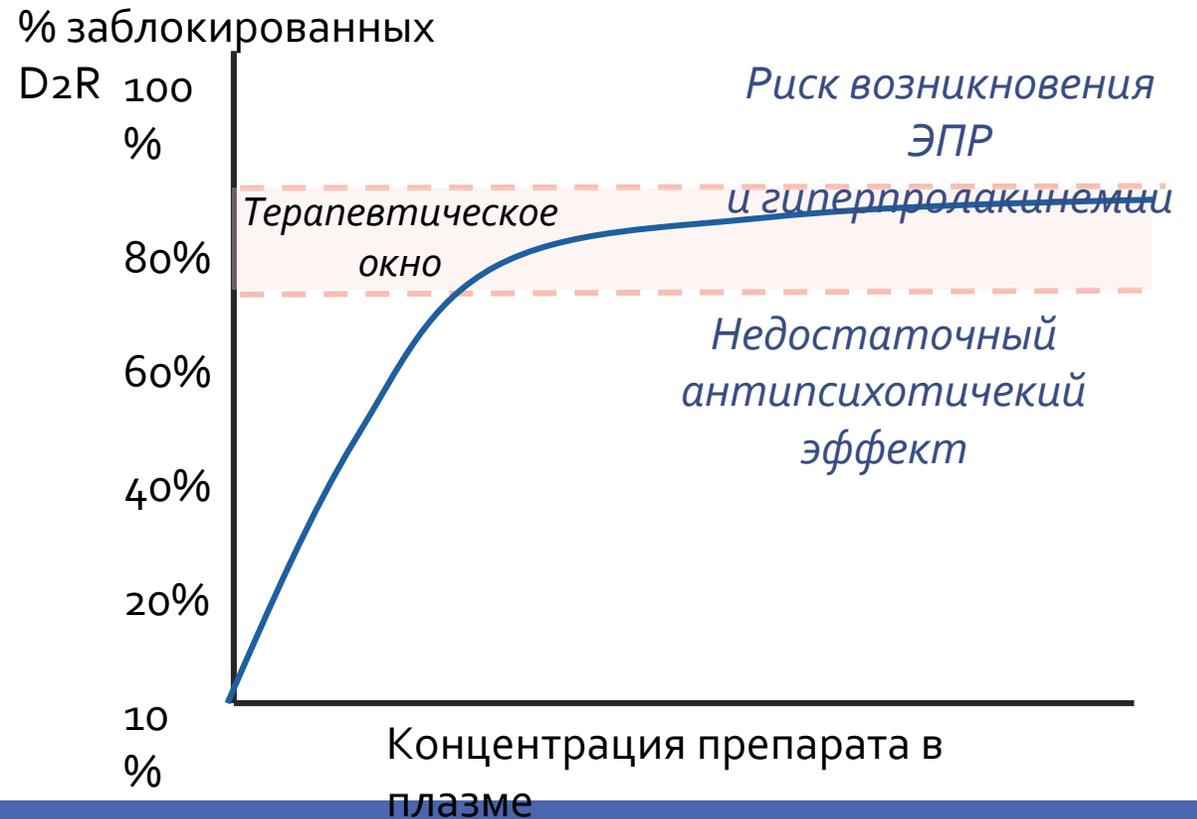
ЭПР и ГП возникают при достижении оптимальной антипсихотической дозы



Атипичные антипсихотики

% заблокированных D2R

- в мезолимбической системе 80%
- в нигростриарной и тубероинфундибулярной проекции 60%



Побочные эффекты

(связанные с блокадой дофаминовых рецепторов)

1. Экстрапирамидные расстройства (ЭПР)

1. Лекарственный паркинсонизм
2. Острая дистония
3. Острая акатазия
4. Тардивная дискинезия

% заблокированных D₂R

100%

80%

60%

40%

20%

10%

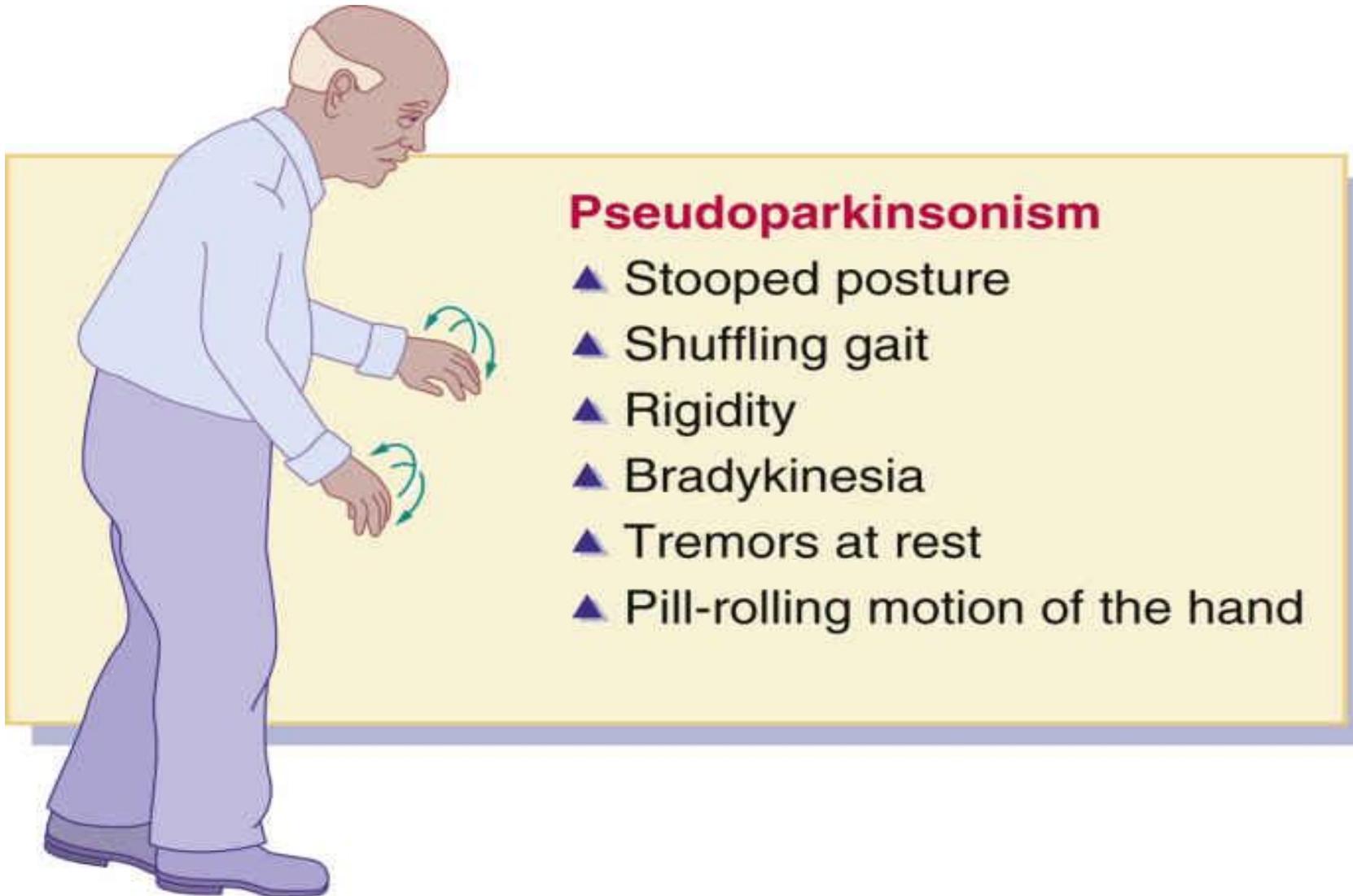
Концентрация препарата в плазме

Терапевтическое
окно

Риск возникновения ЭПР
и гиперпролактинемии

Недостаточный
антипсихотический эффект

Лекарственный паркинонизм



Pseudoparkinsonism

- ▲ Stooped posture
- ▲ Shuffling gait
- ▲ Rigidity
- ▲ Bradykinesia
- ▲ Tremors at rest
- ▲ Pill-rolling motion of the hand

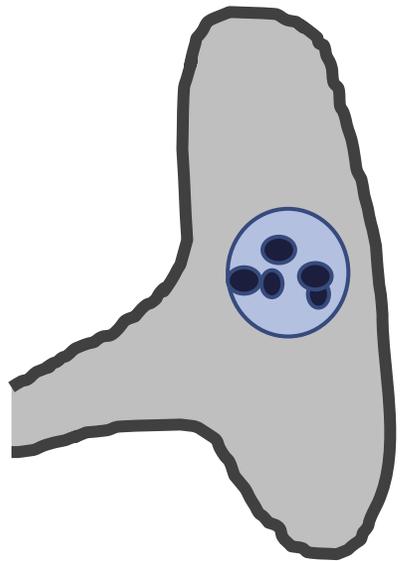
Сравнительная характеристика ЛП и БП

Лекарственный паркинсонизм	Болезнь Паркинсона
Одностороннее начало	Двустороннее начало
Подострое начало	Медленный, прогредиентный характер течения
Симметричность симптомов	Асимметричность симптомом
Сочетание с другими экстрапирамидными синдромами	Сочетаний с другими ЭПР нет
Нарушения обоняния отсутствуют	Нарушения обоняния частые

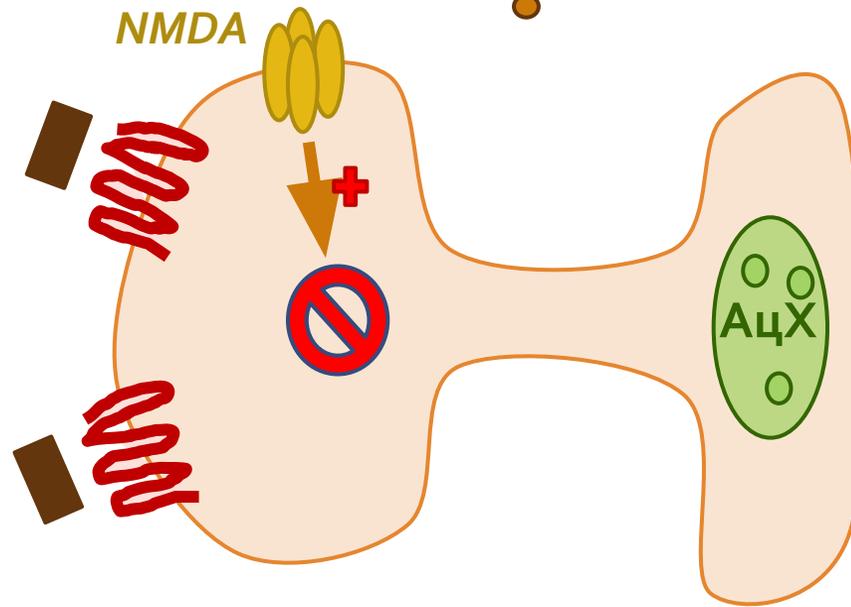
Что не делать?

- НЕ использовать дофаминомиметики
- НЕ использовать агонисты дофаминовых R

Кветиапин (сероквель) и клозапин (азалептин) наиболее редко вызывают ЛП



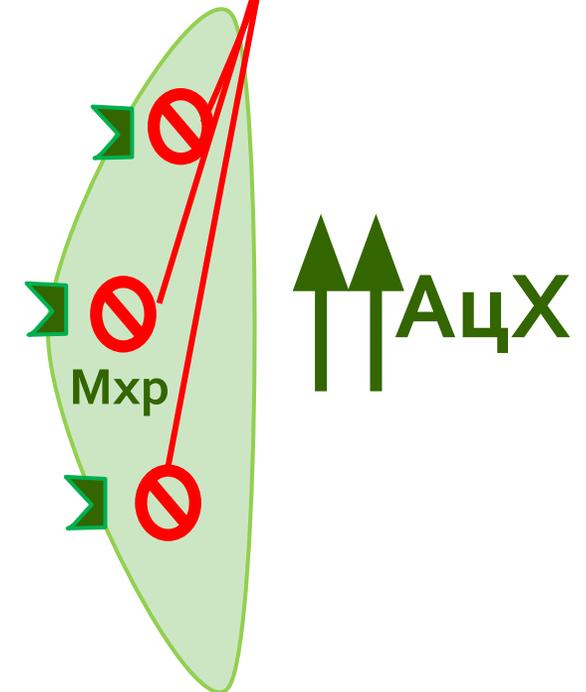
ДЭ нейрон черной субстанции



Холинэргический интернейрон

Амантадин

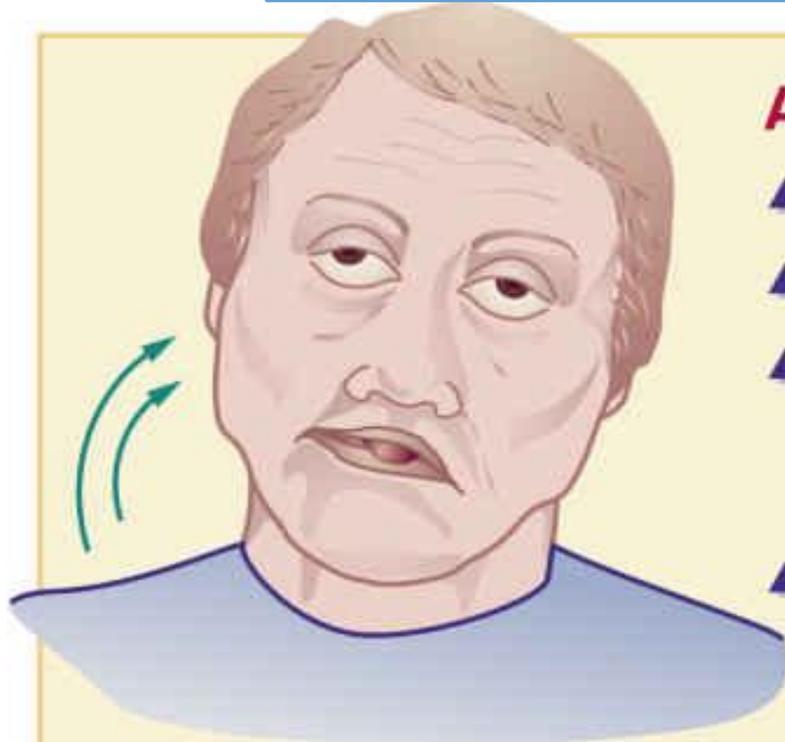
тригексифенидил
пипериден



Острая дистония

С Как устранять?

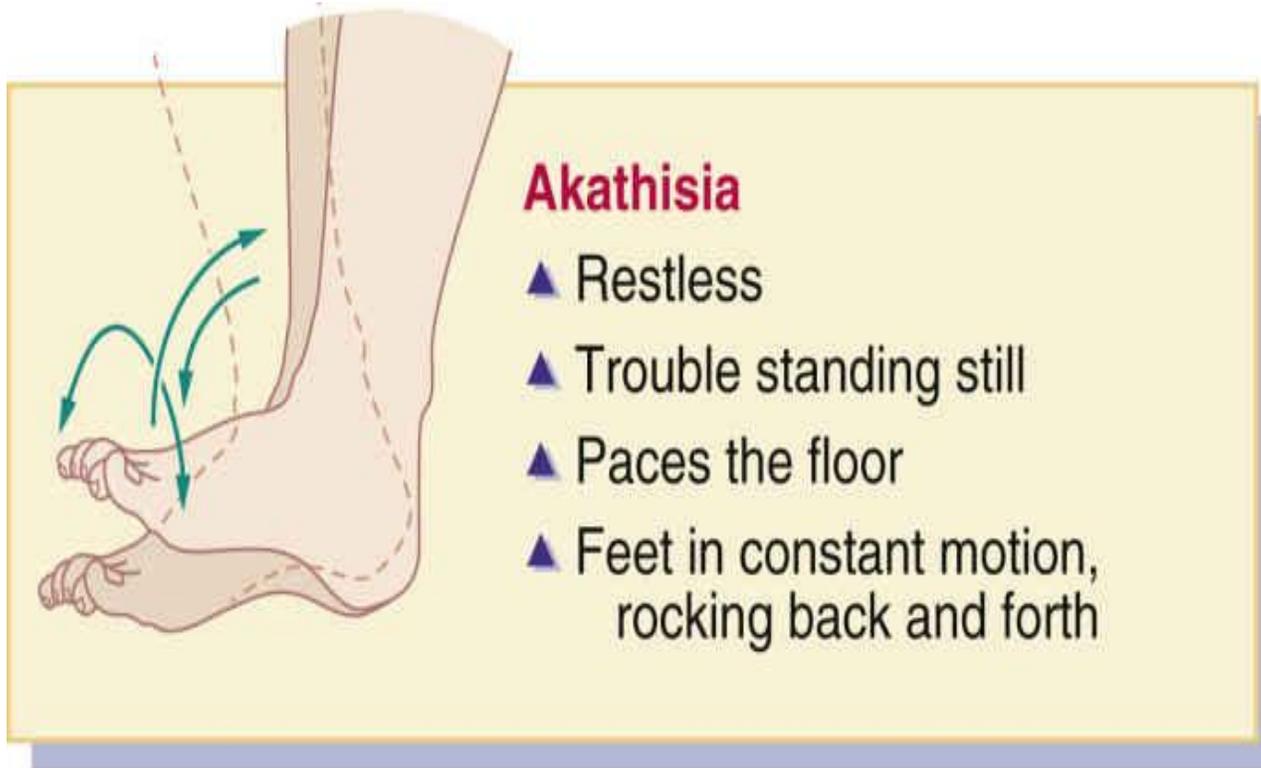
- В • Холинолитические корректоры
- • Дифенгидрамин (димедрол)
- • Бензодиазепины (снижают тонус скелетных мышц)



Acute dystonia

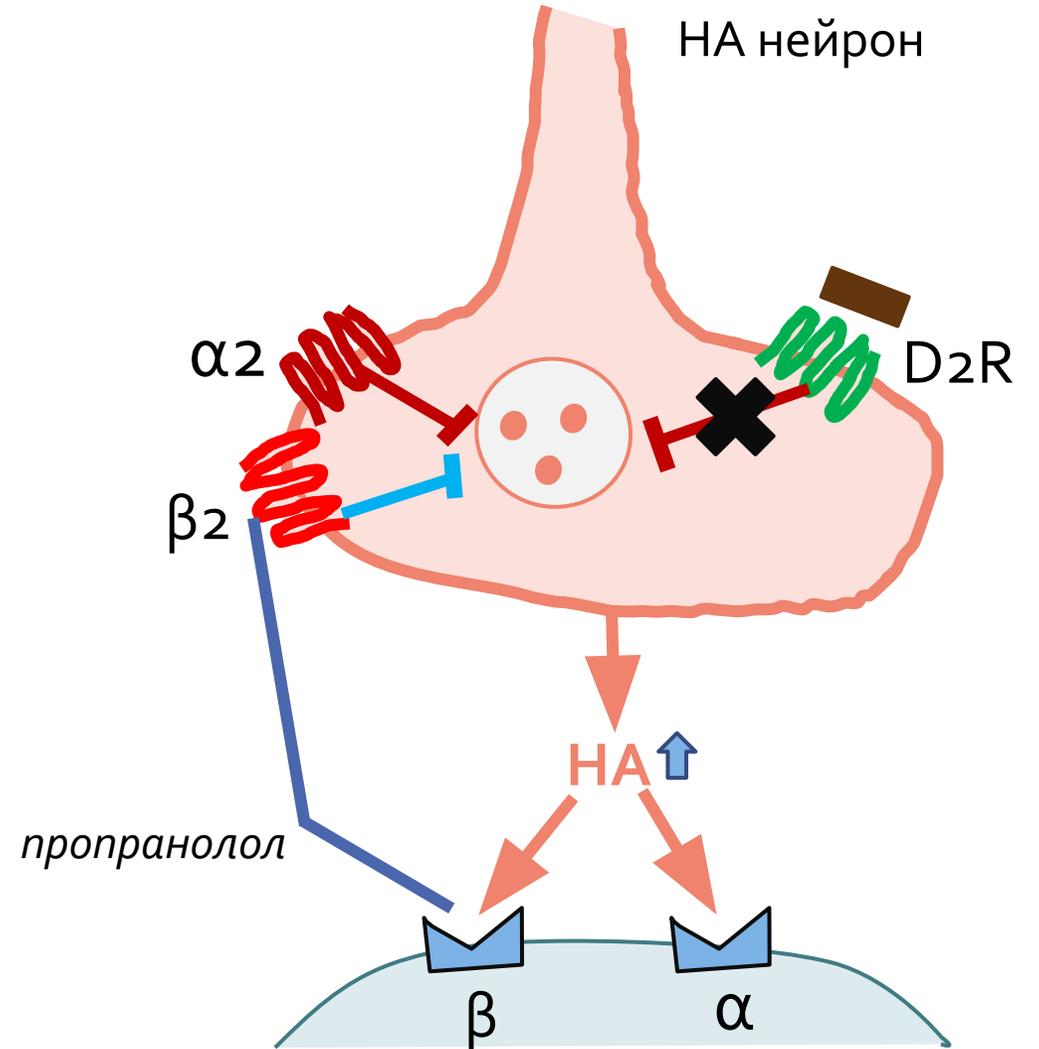
- ▲ Facial grimacing
- ▲ Involuntary upward eye movement
- ▲ Muscle spasms of the tongue, face, neck, and back (back muscle spasms cause trunk to arch forward)
- ▲ Laryngeal spasms

Акатизия (невозможность усидеть на месте)



+

парестезия, зуд, напряжение, тревога



Поздняя дискинезия (гиперкинетическое двигательное расстройство)

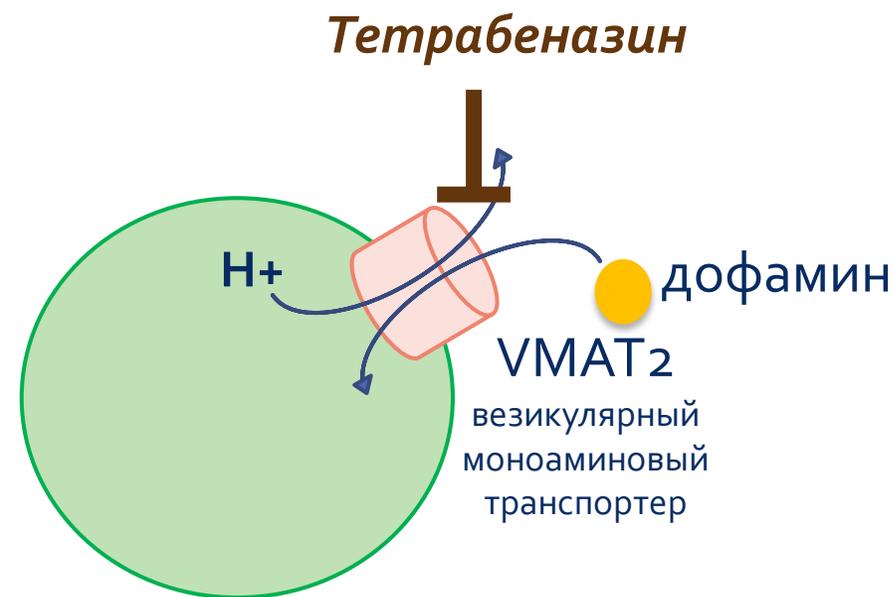
Сохраняются после отмены антипсихотиков ввиду увеличения плотности рецепторов на постсинаптической мембране при длительной блокаде



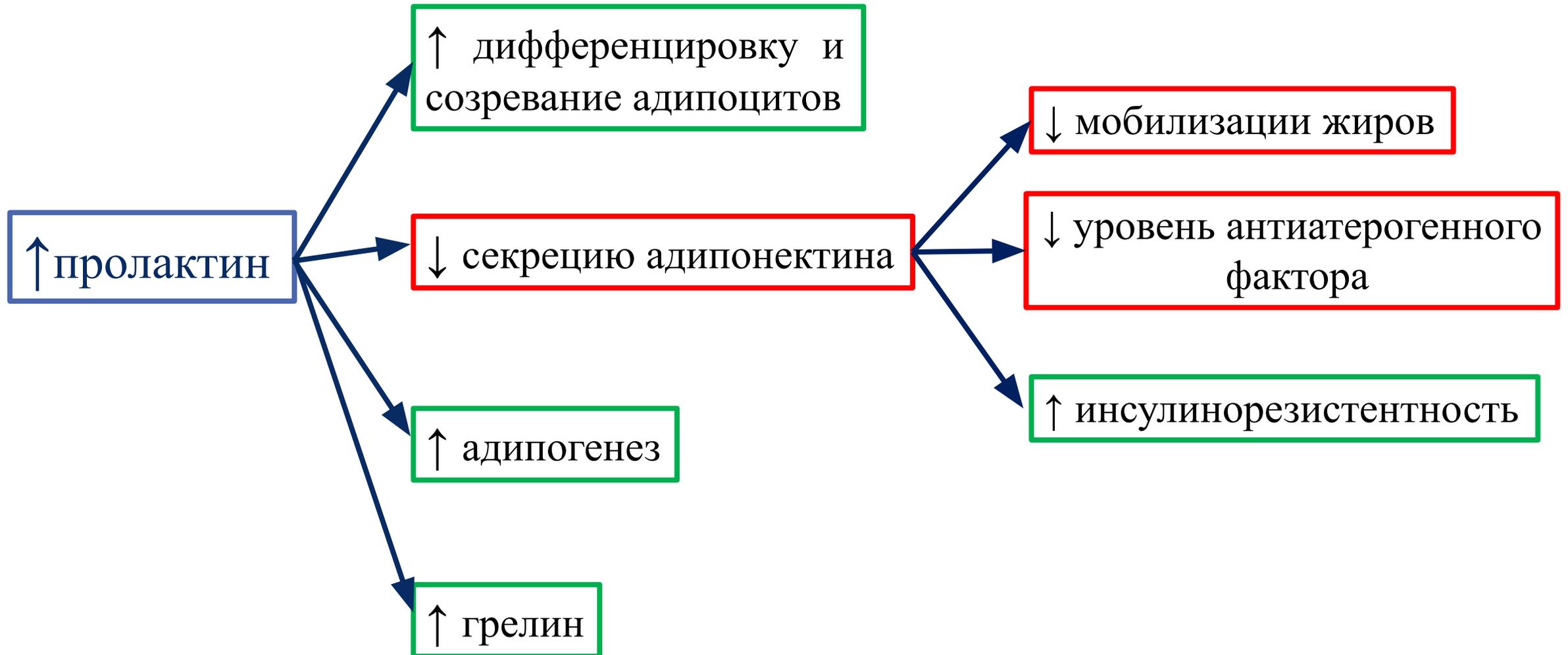
Tardive dyskinesia

- ▲ Protrusion and rolling of the tongue
- ▲ Sucking and smacking movements of the lips
- ▲ Chewing motion
- ▲ Facial dyskinesia
- ▲ Involuntary movements of the body and extremities

Нужно снизить захват дофамина везикулами и его высвобождение



Метаболические нарушения



Типичные нейролептики:

- Фенотиазины
 - 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: кветиапин, клозапин, оланзапин, рисперидон, зипразидон.

*Классификация нейролептиков по выраженности
антипсихотического и нежелательных эффектов*

Подгруппы	МНН
С преимущественно седативным действием	Хлорпромазин, левопромазин, перициазин, проазин, хлорпротиксен
Высокопотентные	Зуклопентиксол, дроперидол, галоперидол, пипотиазин, трифлуоперазин
Со стимулирующим действием	Сульприд
Атипичные нейролептики	Клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, арипипразол