

Направление/специальность: **060301—
Фармация**

Дисциплина: **СЗ.Б.1 Фармакология**

Уровень образования, форма обучения, курс,
семестр: **ВПО, 3 курс, 6 семестр**

Тема лекции № 4 «**Средства,
регулирующие психическую
деятельность**»

Количество часов: 1

Ответственный
исполнитель: _____

проф. В.А.Николаевский 2015 г.

НЕЙРОЛЕПТИКИ

План лекции

Введение

Классификация нейролептиков

Механизм действия

Основное и побочное действие нейролептиков

Сравнительная характеристика нейролептиков

а) алифатических производных фенотиазина

б) пиперидиновых производных фенотиазина

в) пиперазиновых производных фенотиазина

г) производных тиоксантена

д) бутирофенонов

е) производных дибенздиазепина

ж) бензамидов

Способ применения

Методы контроля

Взаимодействие с другими препаратами

Заключение

ЛИТЕРАТУРА

Основная

Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник для студ. высш. мед. учеб. заведений.— М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.— С.208-216.

Машковский Д.А. Лекарственные средства.— Т.1 и 2.— 2000.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств.- 2014. с 258-283.

Дополнительная

Белоусов Ю.Б., Бе Моисеев В.С., Лепяхин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия.— М., 1993.— С.353-354.

Гусев Е.И., Добротеева Н.А., Никифоров А.С.

Лекарственные средства в неврологии. Практическое руководство.— М.: Нолизм, 1998.

Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология. Т.1.— С.524-538.

Руководство по фармакологии к практическим занятиям: Учеб. пособие для студ. мед. вузов / Под ред. П.А. Галенко-Ярошевского, А.И. Ханкоевой.— М.: Изд-во РАМН, 2000.— 700 с.

Энциклопедия лекарств (Регистр лекарственных средств России).— М.: РЛС, 2001.— 1503 с.

Государственный реестр лекарственных средств:

Официальное издание (по сост. на 1 февр. 2002 г.).— Т. 1.— 2002.— 1300 с.

Справочник Видаль: Лекарственные препараты в России.— М.: АстраФармСервис, 2001.

**« Мудрее всего –
время, ибо оно
раскрывает все ».
Фалес Милетский
(640 – 547 до н. э.).
« Даже известное
известно немногим ».
Аристотель**



ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

По определению ВОЗ, к психотропным средствам относятся препараты, воздействующие на психические функции человека.

Они подразделяются на
нейролептики (антипсихотики),
анксиолитики (транквилизаторы),
тимоаналептики (антидепрессанты),
психостимуляторы, психодизлептики,
тимоизолептики с нормотимиками

Антипсихотики (нейролептики, большие транквилизаторы) — группа психотропных средств психолептического действия, способных редуцировать психотическую симптоматику и психомоторное возбуждение, оказывающие многообразное действие на организм, их основными свойствами являются антипсихотическое и способность изменять функции экстрапирамидной и эндокринной систем

Термин «психоз» объединяет группу психических заболеваний. Особым видом психоза является шизофрения — вид психоза, характеризующийся сохранностью восприятия со значительными нарушениями мышления и выраженными изменениями личности.

Продуктивная симптоматика шизофрении включает в себя бред, **галлюцинации, нарушения мышления и поведения.** Существуют данные, что появление шизофрении связано с аномалиями развития **гиппокампа, миндалевидного тела, височной и фронтальной долей коры головного мозга.** Принадлежат к данной группе препаратов - 990 препаратов - 990, торговых названий - 104

Шизофрения - психическое заболевание неустановленной этиологии, склонное к хроническому течению, проявляющееся типичными изменениями личности и другими психическими расстройствами, приводящими часто к стойким нарушениям социальной адаптации и трудоспособности; больные часто замкнуты, утрачивают социальные контакты, у них наблюдается обеднение эмоциональных реакций.

При шизофрении пациенты могут слышать несуществующие голоса или считать, что кто-то читает их мысли, управляет их поведением или строит заговоры против них. говорят бессмысленные вещи, часами сидят молча без движения не способны долго работать на одном месте или обслуживать себя, они являются обузой для своих родственников и общества в целом. Считается, что наследственная составляющая заболевания – более **70%**

**Появление подобных
симптомов пугают пациентов,
вызывают постоянный страх,
аутизм или чрезвычайное
возбуждение**



ШИЗОФРЕНИЯ



НЕЙРОЛЕПТИКИ

Эти психотропные средства в основном используются для лечения психозов. Эти психотропные средства в основном используются для лечения психозов, в малых дозах назначаются при непсихотических

Нейролептики устраняют многие проявления шизофрении, в том числе галлюцинации и бред, слабо влияя на такие негативные симптомы, как социальная апатия, эмоциональное оскудение, аутизм. При применении нейролептиков у 30% больных шизофренией отмечается лишь незначительное улучшение состояния, а в 7% случаев даже длительная терапия нейролептиками не даёт положительного эффекта.

Для купирования острых приступов шизофрении нейролептики **применяют в течение нескольких недель**, большинство же пациентов принимают эти препараты для поддерживающей **терапии на протяжении многих лет**, так как при отмене нейролептиков более чем у **2/3** пациентов в течение года отмечается рецидив **заболевания**. Рецидивы шизофрении могут возникать даже на фоне лекарственной терапии.

**Антипсихотические препараты
впервые появились в
клинической практике с 1950-х
годов прошлого века, когда во
Франции был синтезирован
хлорпромазин, производное
фенотиазина..**



1920 - 2008

Американский
психиатр **Фрэнк Айд** в
декабре **1952** года первым
в США начал широко
применять **хлорпромазин**
в качестве
успокаивающего.
Исследуя его действие и
побочные эффекты
получил разрешение на
использование
хлорпромазина при
лечении **шизофрении**.





Синдром Туре́тта (болезнь Туретта, синдром Жиля де ла Туретта) — генетически обусловленное (болезнь Туретта, синдром Жиля де ла Туретта) — генетически обусловленное расстройство центральной нервной системы (болезнь Туретта, синдром Жиля де ла Туретта) — генетически обусловленное расстройство центральной нервной системы,

Ранее синдром Туретта считался редким и странным синдромом Раньше синдром Туретта считался редким и странным синдромом, характеризующимся множественными моторными тиками и как минимум одним вокальным или механическим тиком. ассоциируемым с выкрикиванием нецензурных слов или социально неуместных и оскорбительных высказываний (копролалия). Однако этот симптом присутствует только у меньшего числа людей с синдромом

Основные химические классы нейролептиков

Производные фенотиазина:

Алифатические: хлорпромазин (аминазин), промазин (пропазин), алимемазин (тералиджен).

Пиперидиновые: тиоридазин (сонапакс), перициазин (неулептил).

Пиперазиновые: трифлуоперазин (трифтазин), перфеназин флуфеназин (модитен).

Тиоксантены (зуклопентиксол, флупентиксол, хлоппротексен).

Бутирофеноны: (галоперидол, дроперидол)

Замещённые бензамиды (амисульпирид, сульпирид, тиаприд).

Производные дибенздиазепина или бенздиазепина (кветиапин, клозапин, оланзепин, азенапин). Производные

индола или диона: -

бензоксазола (респеридон, палипирон); -

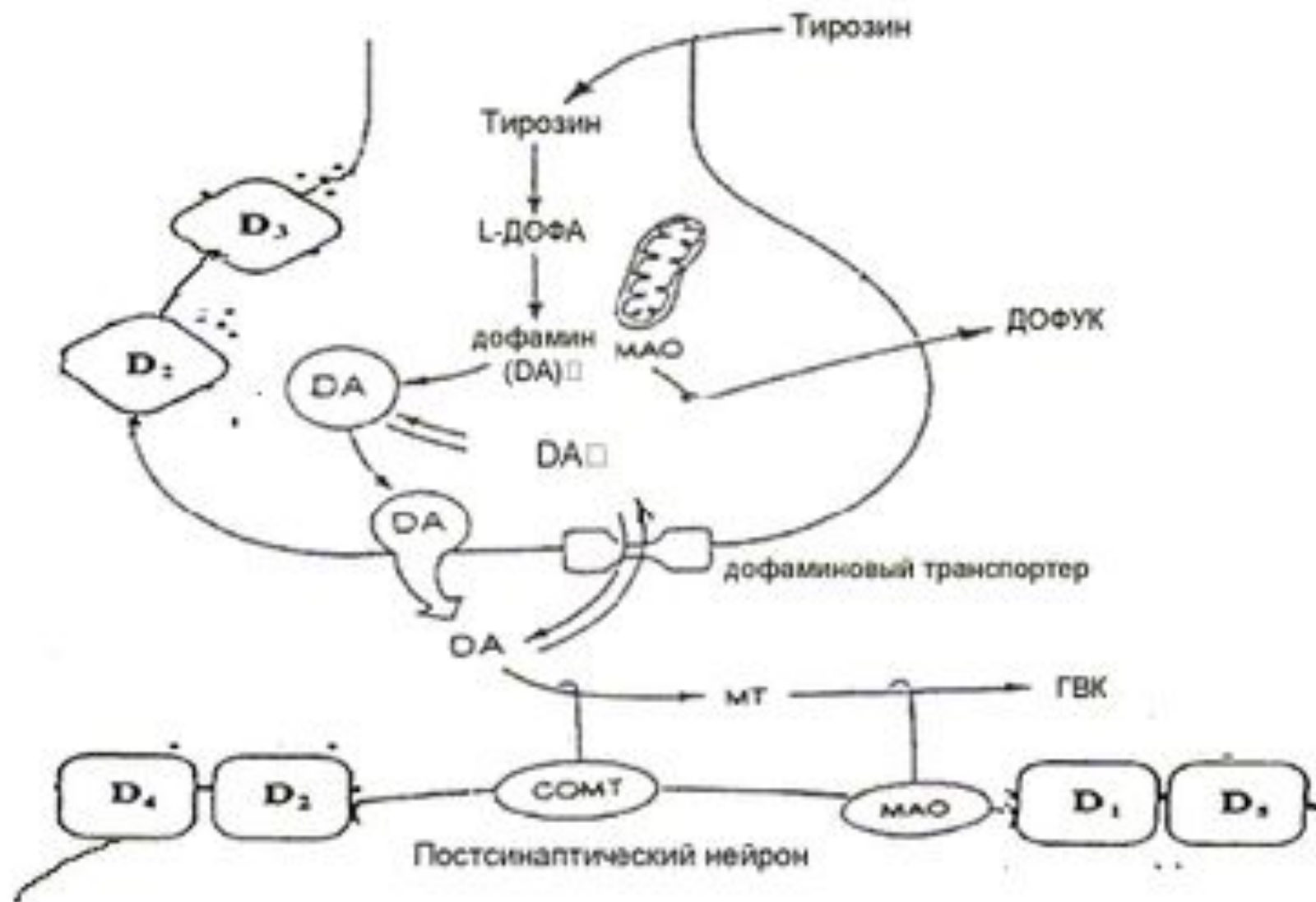
бензотиазолилпиперазина (зипрасидон); - индола

(сертиндол); -

пиперазинилхинолина (арипипразол)

«Мишенью» для нейролептиков являются в основном **D₂** дофаминовые рецепторы. Однако некоторые препараты являются также селективными агонистами **D₁-D₄** рецепторов. **Выраженность антипсихотической активности нейролептиков прямо пропорциональна их сродству к D₂-рецепторам.** Этот факт подтверждает гипотезу о том, что развитие шизофрении связано с активацией или угнетением D₂-рецепторов.

.



В настоящее время
идентифицированы **D_1 - D_5**
рецепторы..

Дофаминовые рецепторы
посредством **G-белков** связаны с
аденилатциклазой (стимуляция
 D_1 -рецепторов активирует
аденилатциклазу, а **D_2** -
рецепторов — угнетает).

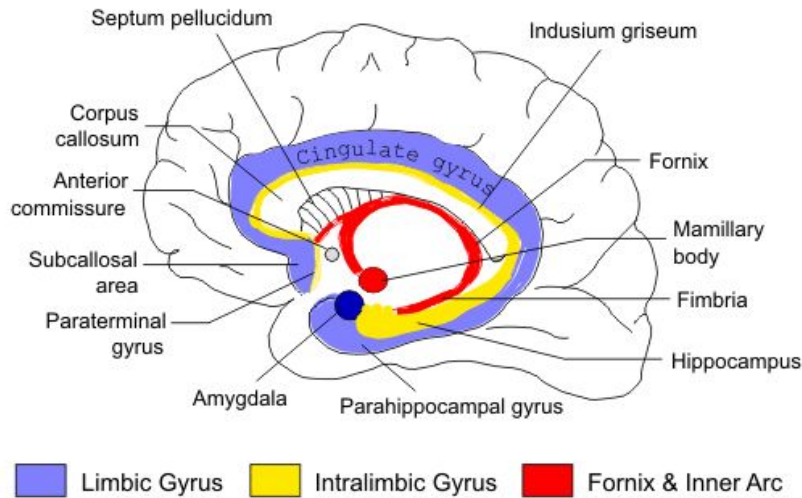
Выраженность антипсихотической активности нейролептиков прямо пропорциональна их сродству к D₂-рецепторам.

Блокаторы D_2 рецепторов.

Блокада D_2 рецепторов развивается сразу, однако, **антипсихотическое действие - только через несколько недель.**

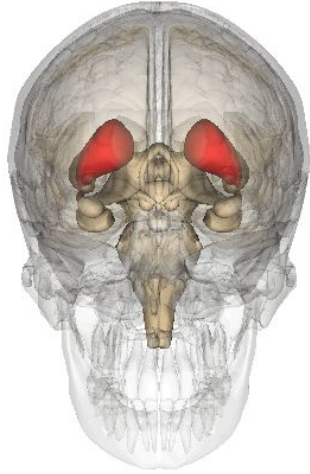
Высокий аффинитет к D_2 рецепторам традиционных нейролептиков вызывает "псевдопаркинсонизм" или экстрапирамидную симптоматику у 15% пациентов.

The Limbic System



Дофаминовые рецепторы в основном находятся в **лимбической системе** - группа структур регулирующая эмоциональное состояние , механизмы памяти – восприятие информации, обработку и анализ информации.

Группа структур регулирующая эмоциональное состояние , механизмы памяти (– восприятие информации, обработку и анализ информации, запоминание и хранение информации, обмен информацией); построение и осуществление программы действий.



1. В ростромедиабазальных отделах хвостатого ядра приводит к антипсихотическому действию.

2. В вентральной области хвостатого ядра — к развитию изменения функции экстрапирамидной системы.

В области хвостатого ядра - участвует в управлении двигательными механизмами мозга, психомоторными процессами, поведения в целом.

Блокада рецепторов

Сухость во рту
Нарушения зрения
Затруднение мочеиспускания
Запор

Блокада М-холинорецепторов

Нейролептики

Блокада α -адренорецепторов

Ортостатическая гипотензия.
Гипотермия

Блокада гистаминовых и серотониновых рецепторов

Блокада D₂-дофаминовых рецепторов

Влияние на психику

Кора Лимбическая система

Антипсихотическое и седативное действие

Мезолимбический путь

Нигростриарный путь

Блокада D₂-дофаминовых рецепторов

Базальные ганглии

(полосатое тело)

Тубероинфундулярный путь

Двигательные расстройства

Гипофиз

↑Прولاктин

Паркинсонизм
Акатизия
Дискинезия, в том числе поздняя

Эндокринные нарушения

Гинекомастия
Галакторея
Нарушение менструального цикла
Импотенция
Увеличение массы тела

АТИПИЧНЫЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ (АНЛ)

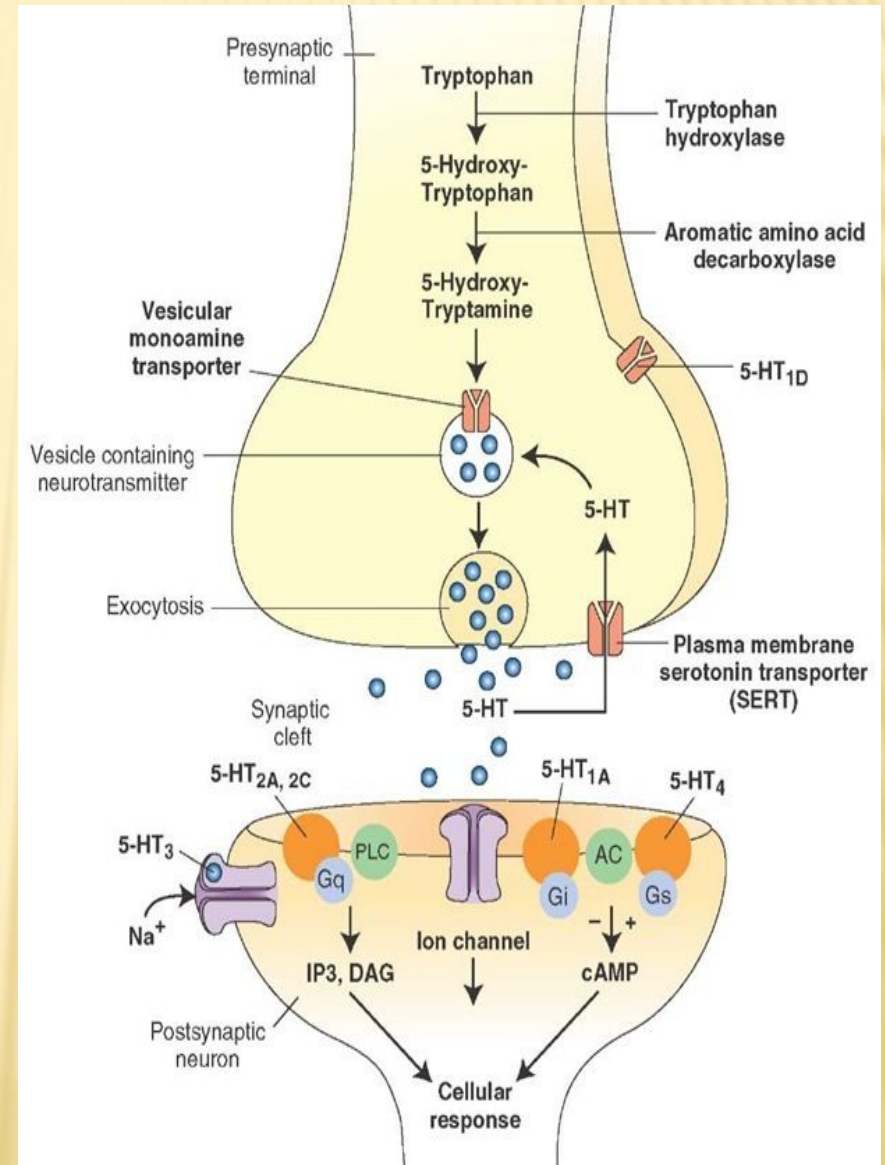
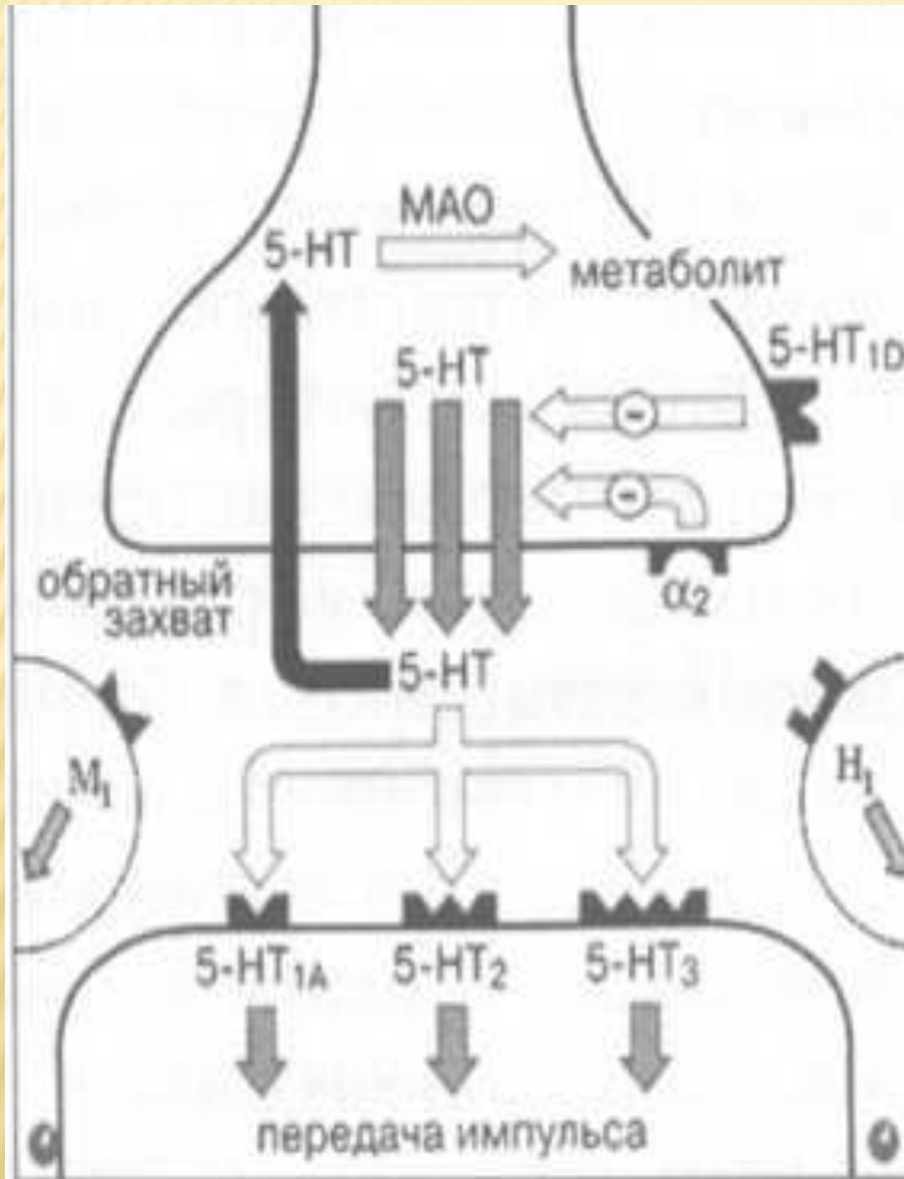
Под **АНЛ** подразумевают препараты, характеризующиеся:

1. **Низким риском развития экстрапирамидных побочных явлений.**
2. **Минимальным воздействием на уровень пролактина в крови.**

Кроме того, **АНЛ** нередко оказываются эффективными в случаях резистентности к традиционным нейролептикам.

Блокирует различные подтипы дофаминовых (Д1, Д2, Д3, Д4, Д5), серотониновых (5-ХТ1А, 5-ХТ2А, 5-ХТ1С), мускариновых (М1, М2, М3, М5), гистаминовых (Н1) и адreno - (? 1? 2) рецепторы; обладает свойствами агонизма к М4-рецепторам .

Центральные мышечнорасслабляющие эффекты соединяются с влиянием на ГАМК-РЕЦЕПТОРЫ.



ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ

СЕЛЕКТИВНЫЕ БЛОКАТОРЫ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Галоперидол, Сульпирид, Амисульпирид.

Клинические эффекты:

выраженное

антипсихотическое действие;

высокий риск

экстапирамидных расстройств

и гиперпролактинэмии

**ВЫРАЖЕННЫЕ БЛОКАТОРЫ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И
УМЕРЕННЫЕ БЛОКАТОРЫ СЕРОТОНИНОВЫХ И А1
АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ**

**Трифлуипразин, Перфеназин, Флуфеназин,
Зуклопентиксол, Флупентиксол**

**Клинические эффекты:
выраженное антипсихотическое
действие, высокий риск
экстапирамидных расстройств и
гиперпролактинэмии, умеренный риск
артериальной гипертонии**

**НЕИЗБИРАТЕЛЬНЫЕ БЛОКАТОРЫ ДОФАМИНОВЫХ И
СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ
ВЛИЯНИЕМ НА ДРУГИЕ РЕЦЕПТОРЫ**

**Хлорпромазин, Левомепромазин, Тиридазин,
Хлорпротиксен**

**Клинические эффекты: выраженное
седативное действие, умеренный
антипсихотический эффект. Низкий или
умеренный риск экстрапирамидных
расстройств, гиперпролактинемии,
высокий риск вегетативных (адрено-,
холино- и антигистаминных) побочных
эффектов**

**СБАЛАНСИРОВАННЫЕ БЛОКАТОРЫ ДОФАМИНОВЫХ И
СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ, ПРИ УМЕРЕННОЙ
АКТИВНОСТИ В ОТНОШЕНИИ**

A₁

АДРЕНорецепторов

Респеридон, Зипрасидин, Сертиндол,

Палиперидон

**Клинические эффекты: отчётливое
антипсихотическое действие и умеренное
антинегативное действие. Умеренный
риск сердечно-сосудистых нарушений.
Относительный риск экстрапирамидных
расстройств и нейроэндокринных
нарушений**

**БЛОКАТОРЫ СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И В
МЕНЬШЕЙ СТЕПЕНИ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

Клозапин, Оланзапин, Кветиапин, Азенапин

**Клинические эффекты: выраженное или
умеренное антипсихотическое действие.
Высокий риск метаболических нарушений,
вегетативных побочных эффектов, низкий
риск эстрапирамидных расстройств и
нейроэндокринных нарушений**

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

АЛИФАТИЧЕСКИЕ ФЕНОТИАЗИНЫ
обладают центральным и
периферическим **адренолитическим**
действием (вызывают снижение АД,
температуры тела), **антигистаминным**
(противоаллергическим),
антисеротониновым,
антипуринаргическим
(спазмолитическим), **умеренным**
холинолитическим действием,
седативным, мягким действием на
экстрапирамидную систему

**угнетают хеморецепторы триггерной
зоны рвотного рефлекса
(противорвотное действие),
активирующие пути ретикулярной
формации (седативный,
анальгезирующий эффекты),
блокируют обратный захват ГАМК,
угнетают дыхательные ферменты,
энергетический, белковый и
углеводный обмен в центральной
нервной системе**

ПЕПЕРЕДИНОВЫЕ ФЕНОТИАЗИНЫ И БУТИРОФЕНОНЫ

**Обладают слабым
адрноблокирующим и
холиноблокирующим, но сильными
дофамино блокирующими
свойствами; они характеризуются
наиболее выраженным глобальным
антипсихотическим действием и
значительными экстрапирамидными
и нейроэндокринными побочными
эффектами**

ПИПЕРИДИНОВЫЕ ФЕНОТИАЗИНЫ, ТИОКСАНТЕН И БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ ЗАНИМАЮТ ПРОМЖУТОЧНОЕ ПОЛОЖЕНИЕ

**Оказывают преимущественное
среднее антипсихотическое
действие с умеренными или
слабовыраженными экстра
пирамидными и
нейроэндокринными побочными
эффектами**

АТИППИЧНЫЕ АПС

(АМИСУЛЬПИРИД, РИСПИРИДОН, КЛОЗАПИН, ОЛАНЗЕПИН, КВЕТИАПИН И ДР.)

Оказывают достаточно выраженное антипсихическое действие с отсутствием или дозозависимыми экстрапирамидными и нейроэндокринными побочными эффектами. У них проявляется **когнитотропное влияние**. Они улучшают высшие корковые функции (память, внимание, исполнительную деятельность, коммуникативные и другие познавательные процессы)

ОСНОВНОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- | | |
|---------------------------------------|------------------------------|
| 1. Антипсихотическое | 9. Антиаритмическое |
| 2. Снотворное,
седативное | 10. Противошоковое |
| 3. Стимулирующее | 11. Противорвотное |
| 4. Нормализующее
поведение | 12. Противоикотное |
| 5. Антидепрессивное | 13. Противокашлевое |
| 6. Транквилизирующее | 14. Антигистаминное |
| 7. Вегетотропное | 14. Противосудорожное |
| 8. Гипотермическое | 15. Цитопротекторное |
| | 16. Противосудорожное |

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- 1. Вялость, сонливость, общая слабость, подавленность, плохое настроение.**
- 2. Психомоторное возбуждение.**
- 3. Экстрапирамидные нарушения:**
 - а) пароксизмальная дискинезия (синдром Куленкамфа-Тарнови), б) акатизия,**
 - в) паркинсонизм**
 - г) поздние дискинезии**

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- 4. Эндокринные нарушения: галакторея, ожирение, нарушение пигментного обмена, фотосенсибилизация кожи, помутнение хрусталика и роговицы, несахарный диабет, нарушение менструального цикла, нарушение потенции, гинекомастия, повышение свёртываемости крови, отёчность лица, себорея, угнетение иммунных процессов.**
- 5. Эпилептические припадки.**

- 6. Тахикардия, артериальная гипертония и ортостатические коллапсы.**
- 7. Усиление вегетососудистой лабильности.**
- 8. Брадикардия. Отрицательное инотропное действие на миокард.**
- 9. Сухость во рту, металлический привкус, запор, нарушение аккомодации, «затуманивание зрения», задержка мочеиспускания, динамическая кишечная непроходимость (холинолитическое действие).**

**10.Холестатическая желтуха,
лейкопения, агранулоцитоз,
токсикодермия.**

**11.Злокачественный
нейролептический синдром (синдром
злокачественной гипертермии).**

12.Аллергические реакции.

**13.Обострение гастрита, язвенной
болезни желудка.**

14.Синдром отмены.

Назначение типичных нейролептиков

- 1.Каждый можно назначать **один раз в день.**
- 2.Период полувыведения **от 10 до 30 часов** (кроме дроперидола).
- 3.Пик концентрации в плазме достигается **через 1-4 часа.**
- 4.Длительность стабильной концентрации **4-7 часов.**

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Применение *внутри* в 2-3 приема, для нейролептиков с седативным действием большая часть дозы назначается во второй половине дня и на ночь. При приеме нейролептиков со стимулирующим эффектом вся суточная доза дается дробно до 14 -17 ч. Препараты могут приниматься за 20-30 мин до еды или через 1-1,5 ч после еды (кроме хлорпромазина*, левомепромазина*, промазина*, тиоридазина*, трифлуоперазина* приём которых рекомендуется после еды).

Внутримышечное введение хлорпромазина*
(аминазин), промазина* (пропазин),
левомепромазина* (тизерцин) для
предупреждения инфильтратов требует
глубокого введения в верхненаружный квадрант
ягодичной области, разведение в 2-5 мл
раствора новокаина или изотонического
раствора натрия хлорида)

Внутривенное введение всех препаратов и
особенно хлорпромазина* (аминазин)
необходимо проводить в 20 мл
физиологического раствора натрия хлорида или
5% раствора глюкозы, медленно, в течение 5
мин (из-за опасности флебита).

МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ

При кратковременном применении контроль невропатического статуса, для препаратов с гипотензивным действием — контроль за АД.

При длительном приёме — контроль за АД, ЭКГ, клинический анализ крови, пробы на функциональное состояние печени, глазное дно, следить за пигментацией кожи и массой тела, суточным диурезом, наличием экстрапирамидных нарушений.

Обследования проводятся перед началом лечения, а затем 1-2 раза в месяц.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Нейролептики нельзя сочетать с ингибиторами МАО и алкоголем.

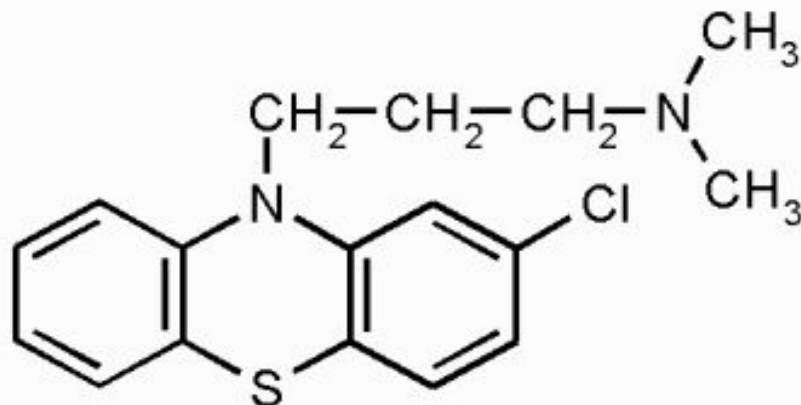
Все нейролептики потенцируют действие снотворных, анальгетиков, анксиолитиков, противосудорожных средств.

Альмагель, фосфалюгель и другие гель-структурные антациды приводят к уменьшению всасывания всех нейролептиков и уменьшению их действия.

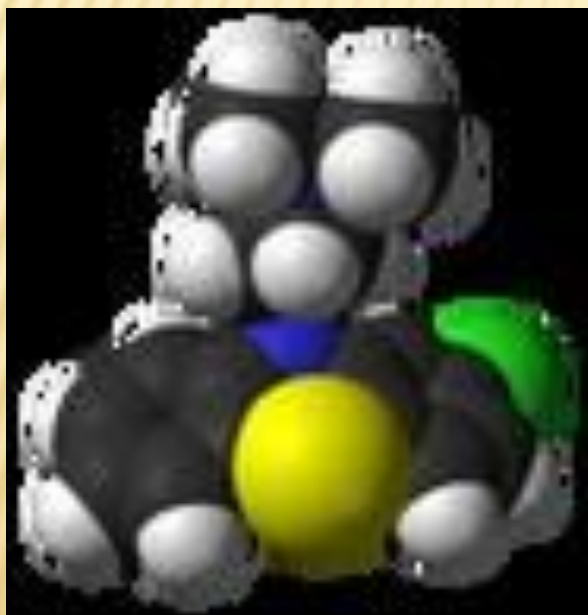
АМИНАЗИН (ХЛОРПРОМАЗИН* (CHLORPROMAZINE*), AMINAZINUM)

1 мл раствора для инъекций содержит хлорпромазина гидрохлорида 25 мг; в ампулах по 1, 2 и 5 мл, драже по 50 мг, 100 мг.

**Обладает выраженным
антипсихотическим, седативным,
противорвотным, вазодилатирующим
(альфа-адреноблокирующим),
умеренным м-холиноблокирующим, а
также слабым гипотермическим
действием, успокаивает икоту; обладает
местнораздражающим действием.**



SMED.RU



Аминазин (хлорпромазин, ларгактил)

—дает общий антипсихотический эффект, способен купировать

бредовые (хлорпромазин, ларгактил)

—дает общий антипсихотический эффект, способен купировать

бредовые и **галлюцинаторные**

расстройства (хлорпромазин,

ларгактил) —дает общий

антипсихотический эффект,

способен купировать бредовые и

галлюцинаторные расстройства, а

также монотонно-назойливый

АЛИМЕМАЗИН ALIMEMAZINUM . ТАБЛЕТКИ

ПО 5 МГ; 0,5 % РАСТВОР В АМПУЛАХ ПО 5 МЛ; КАПЛИ 4 % РАСТВОРА

Средство с умеренной активностью. При выраженных психозах относительно малоэффективен; **действует преимущественно как мягкое седативное и противотревожное средство, оказывает положительное действие при сенестопатии, навязчивости и фобии.**

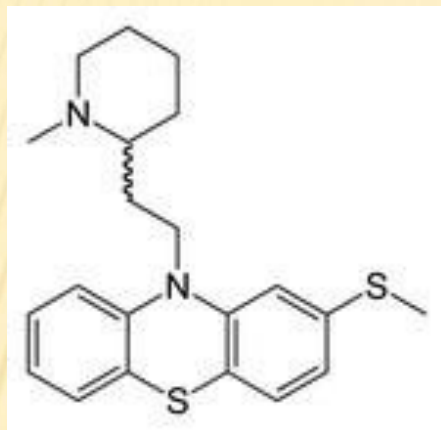
Применяется главным образом при психосоматических проявлениях, развивающихся на почве сосудистых травматических, соматогенных, инфекционных нарушений функций ЦНС и при нейровегетативных расстройствах.

Седативный эффект способствует нормализации сна у больных.

Антипсихотический препарат «сбалансированного» спектра.

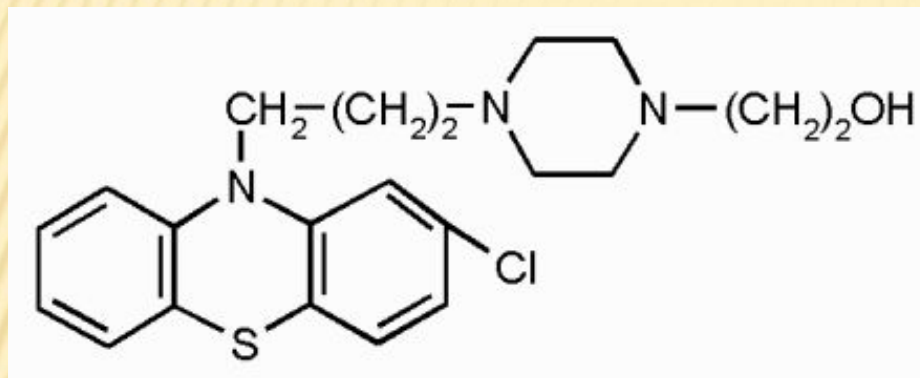
Антипсихотическое действие сочетается с успокаивающим эффектом без выраженной заторможенности, вялости, эмоциональной индифферентности. Оказывает умеренное стимулирующее действие. Наряду с антипсихотическим отмечается и умеренный антидепрессивный эффект.

ТИОРИДАЗИН (THIORIDAZINE) ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ 1 ТАБЛ. 10 МГ 25 МГ



Наиболее эффективен при психических и эмоциональных расстройствах, сопровождающихся страхом, напряжением, возбуждением. По антипсихотической активности уступает аминазину, левомепромазину.

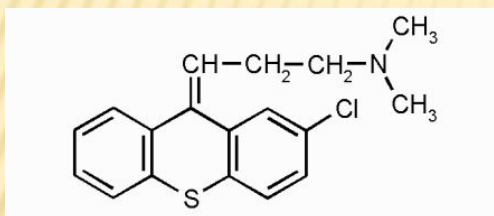
ПЕРФЕНАЗИН (ЛАТ. *PERPHERENAZINUM*, ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: «ЭТАПЕРАЗИН») ТАБЛЕТКИ ПО 6 МГ.



Значительно более активен, чем **хлорпромазин**, по противорвотному действию и способности успокаивать икоту. Оказывает мышечно-расслабляющее действие.

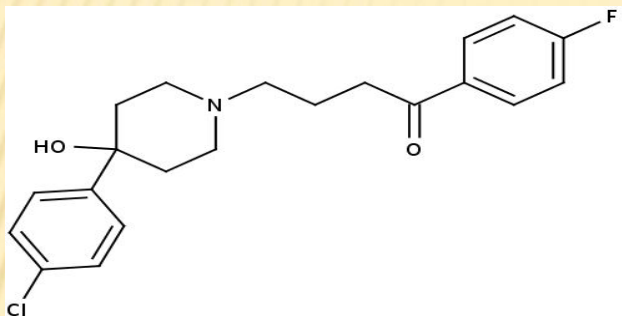
ХЛОРПРОТИКСЕН (CHLORPROTHIXENE)

ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ 15 МГ.



Оказывает седативное и антипсихотическое действие, усиливает эффект снотворных и анальгетических средств. Обладает выраженной противорвотной активностью. Оказывает умеренное адренолитическое, слабое противосудорожное и относительно сильное антихолинергическое действие. Не оказывает каталептического действия.

ГАЛОПЕРИДОЛ (HALOPERIDOL) 1 ТАБ. 1,5 МГ., ТАБ ФОРТЕ-5 МГ., КАПЛИ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ: 10 МЛ ВО ФЛАКОНЕ. 1 МЛ 2 МГ РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ: 1 МЛ В АМПУЛЕ 5 МГ.



Высокая антипсихотическая активность сочетается с умеренным седативным эффектом (в небольших дозах оказывает активирующее действие) и выраженным противорвотным действием. Вызывает экстрапирамидные расстройства, практически не оказывает холиноблокирующего действия

Несколько меньше, чем хлорпромазин, потенцирует действие снотворных, наркотических и других веществ, оказывающих угнетающее влияние на ЦНС; гипотермическое действие выражено в слабой степени; по адренолитической активности несколько уступает хлорпромазину. Оказывает каталептогенное действие.

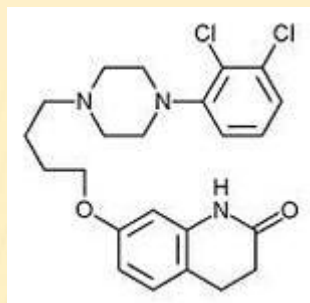
Сенестопатія (греч. koinos — общий, aisthesis — чувство, ощущение, pathos — страдание, болезнь) — тягостное, неприятное телесное ощущение, локализуемое на поверхности тела или во внутренних органах.

Девяностые годы прошлого века были ознаменованы появлением новой группы антипсихотических препаратов – **атипичных нейролептиков (АНЛ).**

Внедрение этих лекарственных средств, стало большим шагом в психофармакотерапии. **Традиционно под АНЛ подразумевают препараты, характеризующиеся низким риском развития экстрапирамидных побочных явлений.**

Применение рисперидона отличается слабой или умеренной ГП и незначительной прибавкой веса в связи с блокадой как D2, так и 5HT2 рецепторов. Клозапин, оланзапин и кветиапин – не вызывают развития ГП, однако обладают способностью повышать вес и аппетит (бóльшая блокада 5HT2, чем D2 и D3 рецепторов, а также блокада H1 рецепторов).

АРИПИПРАЗОЛ
(АРИПИПРАЗОЛ
(ARIPIPRAZOLE)



Терапевтическое действие арипипразола при шизофрении обусловлено сочетанием частичной агонистической активности в отношении допаминовых D_2 - и серотониновых $5-HT_{1a}$ -рецепторов и антагонистической активностью в отношении серотониновых $5-HT_2$ -рецепторов.

Арипипразол обладает высокой аффинностью in vitro к допаминовым D_2 - и D_3 -рецепторам, серотониновым $5-HT_{1a}$ - и $5-HT_{2a}$ -рецепторам и умеренной аффинностью к допаминовым D_4 -, серотониновым $5-HT_{2c}$ - и $5-HT_7$ -, α_1 -адренорецепторам и гистаминовым H_1 -рецепторам.

Арипипразол характеризуется также умеренной аффинностью к участкам обратного захвата серотонина и отсутствием аффинности к мускариновым рецепторам.

После приема внутрь арипипразол быстро всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме достигается через 3-5 ч. Абсолютная биодоступность - 87%. Прием пищи не влияет на биодоступность арипипразола.

C_{ss} достигается через 14 дней. Кумуляция препарата при многократном приеме предсказуема.

Арипипразол интенсивно распределяется в тканях, V_d составляет 4.9 л/кг.

При терапевтической концентрации более 99% арипипразола связывается с белками сыворотки, главным образом с альбумином.

Установлено, что дегидроарипипразол, главный метаболит в плазме человека, обладает такой же аффинностью к допаминным D_2 -рецепторам, как и арипипразол.

Арипипразол подвергается пресистемному метаболизму лишь в минимальной степени. Метаболизируется в печени тремя способами: дегидрированием, гидроксилированием и N-дезалкилированием.

Средний $T_{1/2}$ - около 75 ч.

Менее 1% неизмененного арипипразола определяется в моче и примерно 18% принятой дозы в неизмененном виде выводится с калом.

Общий клиренс арипипразола составляет 0.7 мл/мин/кг, главным образом за счет выведения печенью.

Детский и подростковый возраст до 18 лет, повышенная чувствительность к арипипразолу. Склонность к суицидным мыслям и попыткам характерна для психозов, поэтому при проведении лекарственной терапии необходимо тщательное медицинское наблюдение как и при назначении других нейролептиков, при назначении арипипразола пациент должен быть предупрежден об опасности работы с движущимися механизмами и управлении автомобилем..

Побочные действия:

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто

- ортостатическая гипотензия, тахикардия; возможно

- брадикардия, сердцебиение, инфаркт миокарда,

удлинение QT интервала, остановка сердца,

кровоизлияния, фибрилляция предсердий,

сердечная недостаточность, AV-блокада, ишемия

миокарда, тромбоз глубоких вен, флебит,

экстрасистолия; редко - вазовагальный синдром,

расширение сердца, трепетание предсердий,

тромбофлебит, внутричерепное кровотечение,

ишемия головного мозга; очень редко - обмороки.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, потеря аппетита; часто - диспепсия, рвота; запор; возможно - усиление аппетита, гастроэнтерит, затрудненное глотание, метеоризм, гастрит, зубной кариес, гингивит, геморрой, желудочно-пищеводный рефлюкс, желудочно-кишечные кровоизлияния, периодонтальный абсцесс, отек языка, недержание кала, колит, ректальные кровоизлияния, стоматит, изъязвления во рту, холецистит, фекалома, кандидоз слизистой оболочки рта, желчнокаменная болезнь, отрыжка, язва желудка; редко - эзофагит, кровотечение десен, воспаление языка, кровавая рвота, кишечные кровотечения, язва двенадцатиперстной кишки, хейлит, гепатит, увеличение печени, панкреатит, прободение кишечника; очень редко - повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ.

Аллергические реакции: очень редко - анафилаксия, ангионевротический отек, зуд и крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - миалгия, судороги; возможно - боль в суставах и костях, миастения, артрит, артроз, мышечная слабость, спазмы, бурсит; очень редко - увеличение активности КФК, рабдомиолиз, тенденит, тенобурсит, ревматоидный артрит, миопатия.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: очень часто - бессонница, сонливость, акатизия; часто - головокружение, тремор, экстрапирамидный синдром, психомоторное возбуждение, депрессия, нервозность, повышенное слюноотделение, враждебность, суицидальные мысли, маниакальные мысли, нетвердая походка, спутанность сознания, сопротивление выполнению пассивных движений (синдром зубчатого колеса); возможно - дистония, мышечные подергивания, ослабление концентрации внимания, парестезия, тремор конечностей, импотенция, брадикинезия, пониженное/повышенное либидо, панические реакции, апатия, ослабление памяти, ступор, амнезия, инсульт, гиперактивность, деперсонализация, дискинезия, синдром "беспокойных ног" (акатизия), миоклонус, подавленное настроение, повышенные рефлексy, замедление мыслительной функции, повышенная чувствительность к раздражителям, гипотония, нарушение глазодвигательной реакции; редко - бред, эйфория, буккоглоссальный синдром, акинезия, угнетение сознания вплоть до потери сознания, сниженные рефлексy, навязчивые мысли, ЗНС.

Со стороны дыхательной системы: часто - одышка, пневмония; возможно - астма, носовое кровотечение, икота, ларингит; редко - кровохарканье, аспирационная пневмония, усиленное выделение мокроты, сухость слизистой оболочки носа, отек легких, легочная эмболия, гипоксия, дыхательная недостаточность, апноэ.

Дерматологические реакции: часто - сухость кожи, зуд, повышенная потливость, кожные изъязвления; возможно - акне, везикулобулезная (пузырчатая) сыпь, экзема, алопеция, псориаз, себорея; редко - макуло-папулезная сыпь, эксфолиативный дерматит, крапивница.

Со стороны органов чувств: *часто - конъюнктивит, боль в ушах;* возможно - сухость глаз, боль в глазах, звон в ушах, воспаление среднего уха, катаракта, потеря вкуса, блефарит; редко - усиленное слезотечение, частое мигание, наружный отит, амблиопия, глухота, диплопия, глазные кровоизлияния, фотофобия.

Со стороны мочевыделительной системы: часто - недержание мочи; возможно - цистит, учащенное мочеиспускание, лейкорея, задержка мочеиспускания, гематурия, дизурия, аменорея, преждевременная эякуляция, влагалищное кровотечение, вагинальный кандидоз, почечная недостаточность, маточное кровотечение, меноррагия, альбуминурия, камни в почках, никтурия, полиурия, позывы к мочеиспусканию; редко - боли в молочной железе, цервицит, галакторея, аноргазмия, жжение в области мочеполовой системы, гликозурия, гинекомастия (увеличение молочных желез у мужчин), мочекаменная болезнь, болезненная эрекция.

Со стороны организма в целом: часто - гриппоподобный синдром, периферический отек, боли в грудной клетке, в шее; возможно - боли в области таза, отек лица, недомогание, светочувствительность, челюстные боли, озноб, скованность челюстей, вздутие живота, напряжение в груди; редко - боли в горле, скованность в спине, тяжесть в голове, кандидоз, скованность в области горла, синдром Мендельсона, тепловой удар.

Со стороны обмена веществ: часто - потеря веса, повышение уровня КФК; возможно - обезвоживание, отек, гиперхолестеринемия, гипергликемия, гипокалиемия, сахарный диабет, гиперлипидемия, гипогликемия, жажда, повышенное содержание мочевины в крови, гипонатриемия, железодефицитная анемия, повышенный креатинин, билирубинемия, повышенный уровень ЛДГ, ожирение; редко - гиперкалиемия, подагра, гипернатриемия, цианоз, закисление мочи, гипогликемическая реакция.

Взаимодействие:

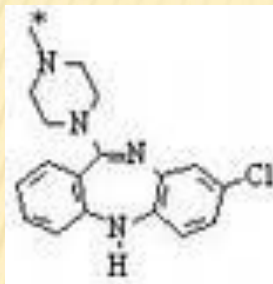
хинидин и кетоконазол уменьшают клиренс арипипразола при приеме внутрь на 52% и 38% соответственно.

Прием арипипразола в дозе 30 мг одновременно с карбамазепином сопровождается уменьшением $C_{\max}$ и AUC арипипразола на 68% и 73% соответственно, и уменьшением $C_{\max}$ и AUC его активного метаболита дегидроарипипразола на 69% и 71% соответственно.

Способ применения и дозы:

Индивидуальный, в зависимости от показаний, течения заболевания, переносимости терапии. Доза составляет 10-30 мг 1 раза/сут.

АЗАЛЕПТИН - CLOZAPIN** 1 ТАБЛ 25 мг, 100 мг.



Трициклическое соединение, имеющие элементы сходства с трициклическими антидепрессантами и частично с бензодиазепиновыми транквилизаторами. Нейролептик с успокаивающим, антипсихотическим, седативным миорелаксирующим эффектами, не вызывающий экстрапирамидных расстройств. Потенцирует эффект снотворных и анальгетических средств. Препарат обладает периферическим и центральным холинолитическим действием.

1. Антипсихотическое действие обусловлено **блокадой D2-рецепторов** в мезолимбических и мезокортикальных структурах головного мозга.

2. Седативное действие - блокадой **α-адренорецепторов** ретикулярной формации ствола головного мозга.

3. Противорвотное действие - блокадой **D2-рецепторов** триггерной зоны рвотного центра.

4. Гипотермическое действие - блокадой допаминовых рецепторов гипоталамуса.

Кроме того, оказывает **периферическое и центральное м-холиноблокирующее, α-адреноблокирующее действие.**

Показания:

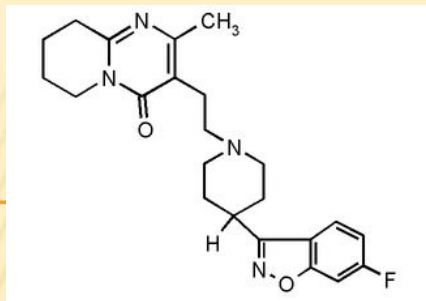
применяют у взрослых при острых и хронических формах шизофрении (особенно в период острых приступов), маниакальных состояниях (классическая мания, непродуктивная мания с бредом, атипичная мания), маниакально-депрессивном психозе, психомоторном возбуждении, различных психотических состояниях. *В первые дни лечения преобладает седативный эффект: купируются двигательное возбуждение, агрессивность, импульсивность, нормализуется сон.*

Побочные реакции:

возможны мышечная слабость, сонливость, сухость во рту, тахикардия, повышение температуры, спутанность сознания. Эти явления исчезают после уменьшения дозы азалептина.

Особые указания:

во время лечения необходимо осуществлять контроль за картиной крови.



РИСПЕРИДОН (RISPERIDONE)

Обладает высоким сродством к серотониновым 5-HT₂ и дофаминовым D₂ рецепторам. Связывается с α₁ адренорецепторами и, при несколько меньшей аффинности, с гистаминовыми H₁ и α₂ адренорецепторами. Не обладает сродством к холинорецепторам. Он вызывает несколько менее выраженное подавление моторной активности и в меньшей степени индуцирует каталепсию,



подавление моторной активности и в меньшей степени индуцирует каталепсию, чем классические нейролептики подавление моторной активности и в меньшей степени индуцирует каталепсию, чем классические нейролептики. Благодаря сбалансированному антагонизму к серотониновым и дофаминовым рецепторам в ЦНС, уменьшается вероятность развития экстрапирамидных побочных эффектов подавление моторной активности и в меньшей степени

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приёма внутрь рисперидон полностью абсорбируется из ЖКТ, $C_{\max}$ в крови достигается в пределах 1—2 ч. Пища не оказывает влияния на абсорбцию рисперидона. Быстро распределяется в организме. Связывание рисперидона с белками плазмы составляет 88 %. Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ составляет 3 ч. Через 1 неделю приёма 70 % выводится с мочой, 14 % — с калом.

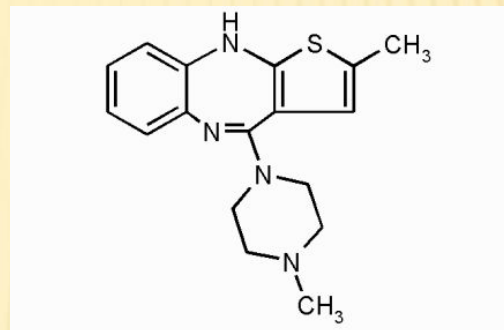
ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь хорошо абсорбируется из ЖКТ После приема внутрь хорошо абсорбируется из ЖКТ, Стах в плазме достигается через 5—8 ч После приема внутрь хорошо абсорбируется из ЖКТ, Стах в плазме достигается через 5—8 ч. Прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию После приема внутрь хорошо абсорбируется из ЖКТ, Стах в плазме достигается через 5—8 ч. Прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию. Связывание с

белками После приема внутрь хорошо

ОЛАНЗАПИН* (OLANZAPINE*)

Антипсихотический препарат (нейролептик). Обладает сродством к серотониновым (5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆), допаминовым (D₁, D₂, D₃, D₄, D₅), мускариновым (M₁₋₅), адренергическим (α₁) и гистаминовым (H₁) рецепторам



In vitro выявлен антагонизм к 5-HT, допаминовым и холинергическим рецепторам. Обладает более выраженным сродством и активностью в отношении серотониновых 5-HT₂-рецепторов, в сравнении с допаминовыми D₂-рецепторами.

Селективно снижает возбудимость мезолимбических (A10) допаминергических нейронов, оказывает незначительное действие на стриатные (A9) нервные пути, участвующие в регуляции моторных функций. Снижает условный защитный рефлекс в более низких дозах, чем дозы вызывающие каталепсию.

Усиливает противотревожный эффект при проведении "анксиолитического" теста. Достоверно снижает продуктивную (в т.ч. бред, галлюцинации) и негативную симптоматику.

КВЕТИАПИНА ФУМАРАТ (QUETIAPINE*)

Таблетки, покрытые оболочкой
25 мг 100 мг 200 мг

Под торговым наименованием «Сероквель» препарат выпускается компанией «АстраЗенека» — атипичный антипсихотик, применяется для лечения хронической и острой шизофрении, а также для лечения биполярного аффективного расстройства, и других заболеваний в психиатрии.



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Обладает сродством к D_1 , D_2 , $5-HT_{1A}$, $5-HT_{2A}$, альфа1- и альфа2-адренергическим рецепторам.

У препарата выражены антигистаминные свойства, несколько меньше – способность блокировать альфа1-адренергические, $5-HT_{2A}$ -серотонинергические и альфа2-адренергические рецепторы.

С D_2 -дофаминергическими,
5-HT_{1A}-
серотонинергическими и D_1 -
дофаминергическими
рецепторами кветиапин
взаимодействует слабо.
С холинергическими
рецепторами типа M_1 он
практически не связывается .

Рис. 3. Клинические эффекты Сероквеля



Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) – тревожное (невротическое) расстройство, характеризующееся навязчивыми мыслями (обсессии) или навязчивыми действиями – ритуалами (компульсии), а чаще всего их сочетанием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие и внедрение в практику активных психотропных средств является одним из наиболее крупных достижений медицины. Это принципиально изменило положение дел в лечении психических заболеваний. Нейролептики существенно дополнили арсенал лекарственных средств, применяемых в других областях медицины.