

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

НЕЙРОЛЕПТИКИ

**Лекция для студентов III курса лечебного
факультета**

Д.м.н., профессор Муфазалова Н.А.

ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

***ИЗБИРАТЕЛЬНО РЕГУЛИРУЮТ ПСИХИЧЕСКИЕ
ФУНКЦИИ, В Т.Ч. ЭМОЦИИ, МЫШЛЕНИЕ,
ПАМЯТЬ, МОТИВАЦИЮ ПОВЕДЕНИЯ,
ПСИХОМОТОРНУЮ АКТИВНОСТЬ***

ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

ПРИМЕНЯЮТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ:

- ❖ **ПСИХОЗОВ (в т.ч. шизофрении)**
- ❖ **ДЕПРЕССИИ**
- ❖ **НЕВРОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ**
- ❖ **ПСИХИЧЕСКОГО НЕДОРАЗВИТИЯ**
- ❖ **У ПСИХИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ ТРЕВОГИ, СТРАХА, ЭМОЦИОНАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ**

ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

ВОЗДЕЙСТВУЮТ НА:

- ❖ **ЛИМБИЧЕСКУЮ СИСТЕМУ (ГИППОКАМП, АМИГДАЛА)**
- ❖ **ПОЛОСАТОЕ ТЕЛО (ХВОСАТОЕ ЯДРО, СКОРЛУПА)**
- ❖ **ТАЛАМУС**
- ❖ **ГИПОТАЛАМУС**
- ❖ **РЕТИКУЛЯРНУЮ ФОРМАЦИЮ**

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЭТИХ ПОДКОРКОВЫХ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА СКАЗЫВАЕТСЯ НА ФУНКЦИИ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ

ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

ПО ПСИХОТРОПНОМУ ДЕЙСТВИЮ

ПСИХОЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- Нейролептики
- Транквилизаторы
- Снотворные средства

ПСИХОАНАЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- Антидепрессанты
- Психостимуляторы

НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СТИМУЛЯТОРЫ

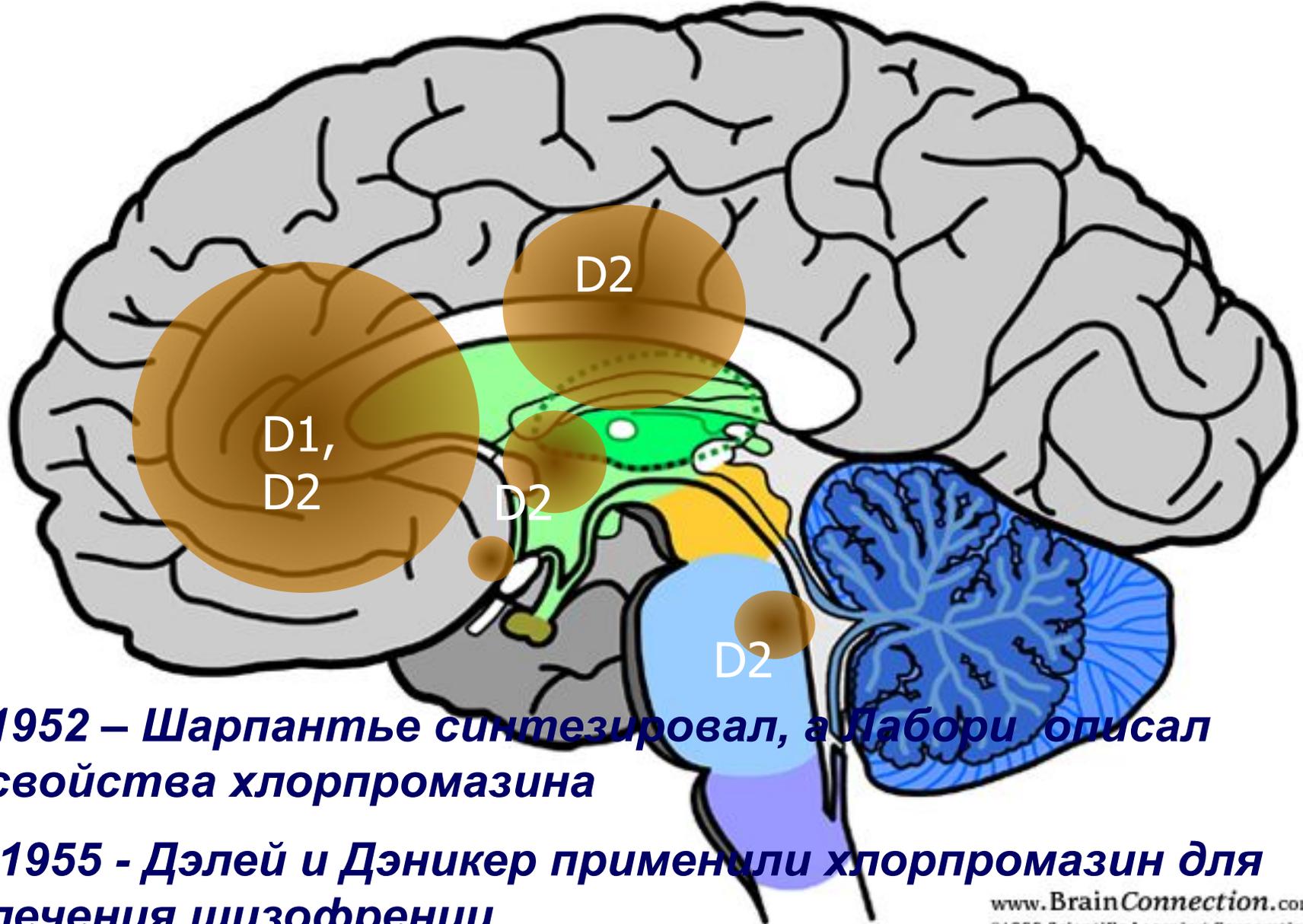
- Ноотропы
- Церебропротекторы
- Адаптогены
- Средства, обладающие цереброваскулярными свойствами

НЕЙРОЛЕПТИКИ (АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА)

НЕЙРОЛЕПТИКИ

– ЭТО ГРУППА ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ ПСИХОЛЕПТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ, СПОСОБНЫХ РЕДУЦИРОВАТЬ ПСИХОТИЧЕСКУЮ СИМПТОМАТИКУ И ПСИХОМОТОРНОЕ ВОЗБУЖДЕНИЕ

ХЛОРПРОМАЗИН «СНЯЛ РЕШЕТКИ» С ОКОН...» «...ПСИХИАТРИЧЕСКИХ БОЛЬНИЦ



- 1952 – Шарпантье синтезировал, а Лабори описал свойства хлорпромазина
- 1955 - Дэлей и Дэникер применили хлорпромазин для лечения шизофрении

НЕЙРОЛЕПТИКИ

ОКАЗЫВАЮТ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- УМЕНЬШАЮТ БРЕД, ГАЛЛЮЦИНАЦИИ
- УМЕНЬШАЮТ МАНИИ, СТЕРЕОТИПИЮ
- ↓↓ АГРЕССИЮ, СТРАХ, ИМПУЛЬСИВНОСТЬ ПОВЕДЕНИЯ
- ↓↓ ОСТРОТУ ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ ПЕРЕЖИВАНИЙ
- КУПИРУЮТ ПСИХОМОТОРНОЕ ВОЗБУЖДЕНИЕ

НЕЙРОЛЕПТИКИ С АКТИВИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ:

- ОКАЗЫВАЮТ АНТИДЕПРЕССИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ
- УЛУЧШАЮТ КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ
- УСТРАНЯЮТ АУТИЗМ, КАТАТОНИЮ

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ (по химическому строению)

ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА

□ АЛИФАТИЧЕСКИЕ:

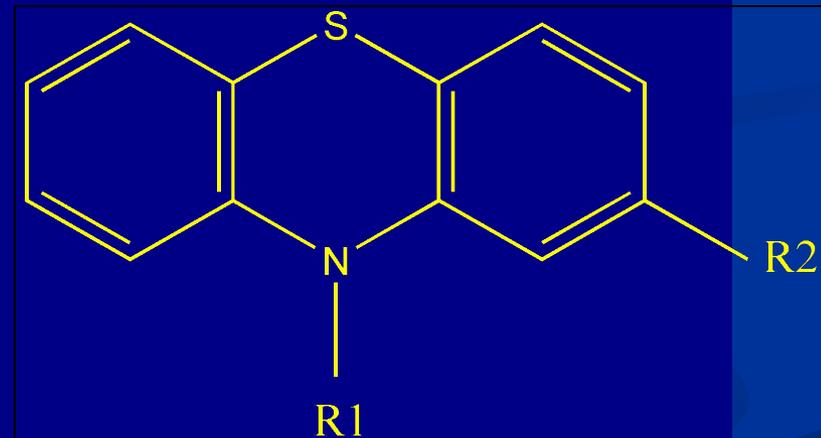
- хлорпромазин (аминазин)
- левомепромазин (тизерцин)

□ ПИПЕРИДИНОВЫЕ:

- перициазин (неулептил)
- тиоридазин (сонапакс)

□ ПИПЕРАЗИНОВЫЕ:

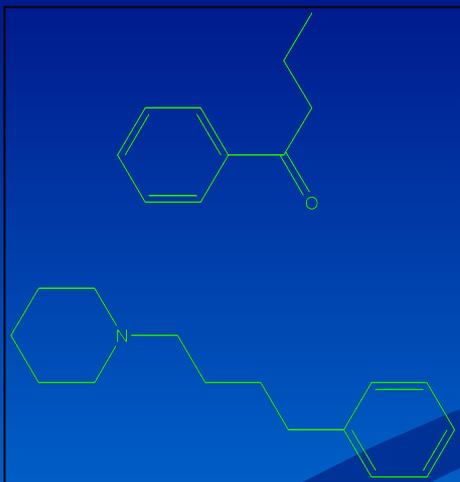
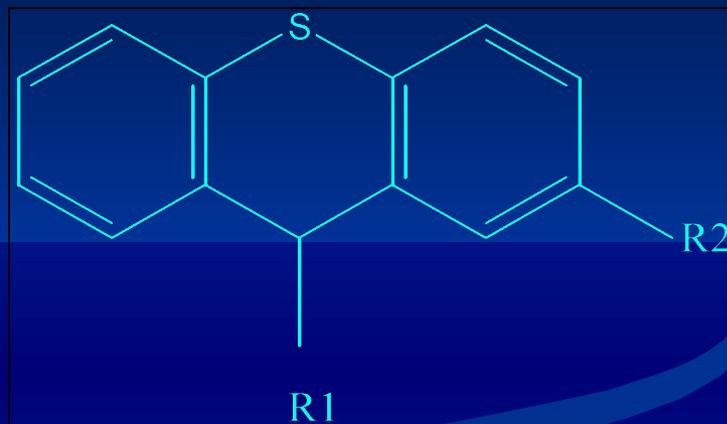
- флуфеназин (фторфеназин)
- трифлуоперазин (трифтазин)
- перфеназин (этаперазин)



КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ (по химическому строению)

ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОКСАНТЕНА

- хлорпротиксен
- зуклопентиксол
- флупентиксол



ПРОИЗВОДНЫЕ БУТИРОФЕНОНА

- дроперидол
- галоперидол

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ (по химическому строению)

ПРОИЗВОДНЫЕ ЗАМЕЩЕННОГО БЕНЗАМИДА

- сульпирид
- сультоприд
- тиаприд
- амисульприд

ПРОИЗВОДНЫЕ 1,4- ДИБЕНЗОДИАЗЕПИНА

- клозапин
- оланзапин
- кветиапин

РАЗНОГО СТРОЕНИЯ

- рисперидон
- зипрасидон
- дикарбин
- сертиндол
- арипипразол
- карипразин

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ (по механизму действия)

I поколение

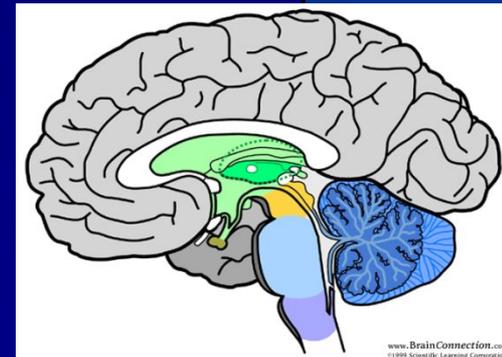
I. АНТАГОНИСТЫ D₂-рц ДОФАМИНА

Типичные нейролептики:

- производные фенотиазина
- производные бутирофенона
- производные тioxантена

БЛОКИРУЮТ:

- D₂-рецепторы дофамина
- α-адренорецепторы
- M-холинорецепторы
- H₁-рецепторы гистамина



КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

(по механизму действия)

II поколение

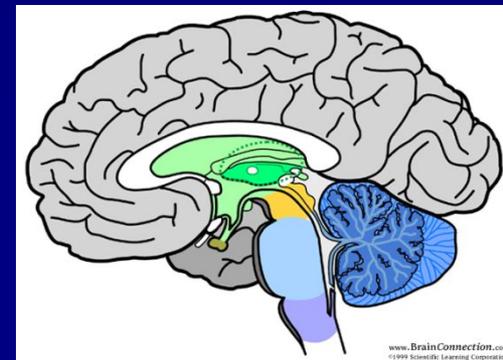
• НЕЙРОЛЕПТИКИ С ДОФАМИН-СЕРОТОНИНОВЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ

Атипичные нейролептики:

- производные замещенного бензамида
- производные 1,4-дибензодиазепина
- разного строения: рисперидон, палиперидон, зипрасидон, дикарбин, сертиндол

БЛОКИРУЮТ:

- D_2 , D_3 , D_4 -рецепторы дофамина
- 5-HT₂-рецепторы серотонина
- α -адренорецепторы
- М холинорецепторы



КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ (по механизму действия)

III поколение

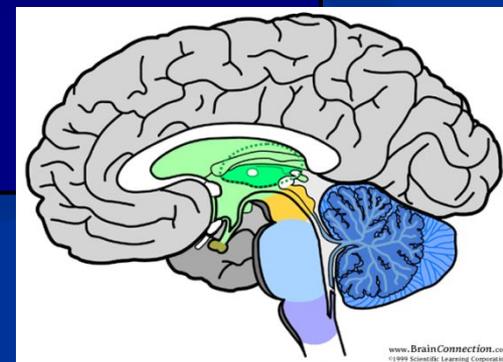
III. ПАРЦИАЛЬНЫЕ АГОНИСТЫ D₂-рц ДОФАМИНА

Атипичные нейролептики:

- арипипразол
- карипразин

ВОЗДЕЙСТВУЮТ НА:

- D₂, D₃, D₄-рецепторы дофамина
- 5-HT₂-рецепторы серотонина



DOPA

D1 (1,5)

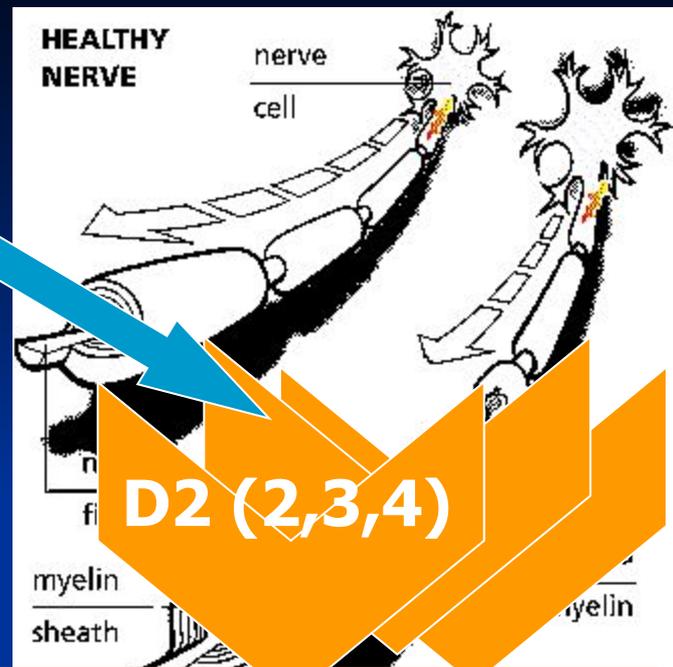
Передний мозг, лимбическая система

Когнитивные функции, эмоции, кратковременная память

D2 (2,3,4)

Передний мозг, лимбическая система, базальные ганглии, гипоталамус и нейрогипофиз, продолговатый мозг

Рецептивные функции, эмоции, двигательная активность, эндокринные функции, хеморецепторный центр



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАДЫ РЕЦЕПТОРОВ ДОФАМИНА ЗАВИСЯТ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РАЗЛИЧНЫЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ ПУТИ В ЦНС

ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ ПРОВОДЯЩИЕ ПУТИ:

- **Мезолимбическая система** – регулирует эмоционально-мотивационное поведение
- **Мезокортикальная система** – участвует в формировании адекватного поведения, плана действий, контролирует когнитивные функции
- **Нигростриатная система** – регулирует моторику, двигательную активность, поступление информации в кору больших полушарий
- **Тубероинфундибулярная система** – контролирует секрецию пролактина и гормона роста

ДОФАМИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ (ДАР)

СЕМЕЙСТВА МЕТАБОТРОПНЫХ РЦ ПОДСЕМЕЙСТВА

Д₁-подобные

↑↑ аденилатциклазу

- Д₁-рц и Д₅-рц

Д₂-подобные

↓↓ аденилатциклазу

- Д₂-рц, Д₃-рц и Д₄-рц

ДОФАМИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Д₂-рц, Д₃-рц, Д₄-рц

ВЛИЯЮТ НА:

- импульсную активность ДА-нейронов
- синтез ДА
- высвобождение ДА
- метаболизм ДА

ОБЕСПЕЧИВАЮТ
РЕГУЛЯЦИЮ
ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ
НЕЙРОПЕРЕДАЧИ

ЗАВИСИМОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ НЕЙРОЛЕПТИКОВ ОТ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

Блокада D_2 -
рц

- антипсихотическое д-е
- седативное д-е
- э/пирамидные с-мы (в нигростриатной обл D_2 -рц ↓↓ выброс АЦХ, при блокаде > 75% D_2 -рц – ЭПС)
- анальгезирующее д-е
- антиэметическое д-е
- ↓ гормона роста
- ↑ синтеза пролактина
- поздние дискинезии

Блокада
пресинапти-
ческих D_3 и
 D_4 рц

- ЛП в малых дозах стимулируют, а в больших дозах подавляют ДОФа-передачу

ЗАВИСИМОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ НЕЙРОЛЕПТИКОВ ОТ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

Блокада
постсинаптических 5-HT-рц

- в мезокортикальной обл - ↑ % дофамина

Блокада
5-HT_{2A}-рц
(кора мозга)

- ↓ с-мы «-»
- ↑ когнитивные функции
- регуляция сон
- ↓ агрессии
- ↓ депрессии
- ↓ АД
- нарушение сексуальных функций у мужчин

ЗАВИСИМОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ НЕЙРОЛЕПТИКОВ ОТ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

Блокада
5-НТ_{2C}-рц

- а/психотическое д-е
- седативное д-е, ↓ агрессии
- ↑ аппетита (↑ массы тела)
- нарушение эякуляции

Блокада
5-НТ₃-рц

- антиэметическое д-е
- ↑ антипсихотическое д-е
- ↑ седативное д-е (анксиолитическое д-е)
- ↑ когнитивных функций

Блокада
M-хр

- ↓ когнитивных функций
- периферические побочные (атропиноподобные) эффекты

ЗАВИСИМОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ НЕЙРОЛЕПТИКОВ ОТ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ	КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ
Блокада H_1-рц гистамина	<ul style="list-style-type: none">▪ седативное д-е▪ ↑ аппетита (↑ массы тела)▪ ↑ действия средств, угнетающих ЦНС▪ противоаллергическое д-е▪ противозудное д-е
Блокада α_1-адренорецеп- торов	<ul style="list-style-type: none">▪ ↓ АД▪ рефлекторная тахикардия▪ седация, сонливость

ДОФАМИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ (ДАР)

ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ МОЗГА

- МЕЗОЛИМБИЧЕСКАЯ
- МЕЗОКОРТИКАЛЬНАЯ
- НИГРОСТРИАТНАЯ
- ТУБЕРОИНФУНДИБУЛЯРНАЯ

УЧАСТВУЮТ В ОСУЩЕСТВЛЕНИИ ФУНКЦИЙ:

- ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ
- КОГНИТИВНЫХ
- ПСИХОМОТОРНЫХ
- НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ

ВОВЛЕЧЕНЫ В ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЗГА:

- болезнь Паркинсона
- болезнь Альцгеймера
- шизофрения
- депрессии
- биполярные аффективные расстройства
- наркомании

УГНЕТЕНИЕ НЕЙРОТРАНСМИССИИ В ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ ПУТЯХ ЦНС:

**В мезолимбической
и
мезокортикальной
системе**



**Антипсихотический
эффект**

**В нигростриарной
области**

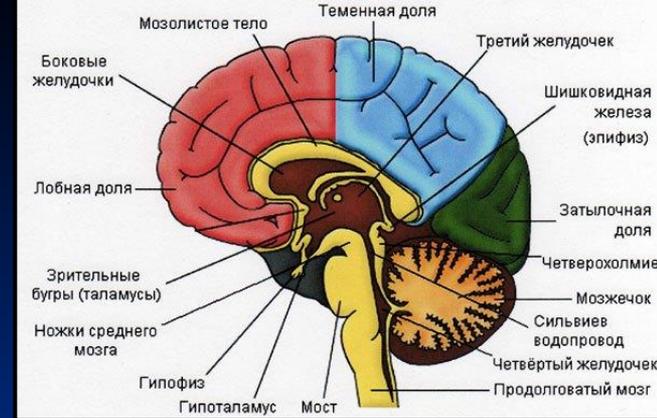


**Экстрапирамидные ПЭ
(нейролептический
псевдопаркинсонизм)**

**В
тубероинфундибулярной
зоне**



**Нейроэндокринные
нарушения
(гиперпролактинемия)**



НЕЙРОЛЕПТИКИ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- 1. ГЛОБАЛЬНОЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЕ
(ИНЦИЗИВНОЕ) ДЕЙСТВИЕ**
- 2. ПЕРВИЧНОЕ СЕДАТИВНОЕ
(ЗАТОРМАЖИВАЮЩЕЕ) ДЕЙСТВИЕ**
- 3. ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ (СЕЛЕКТИВНОЕ)
АНТИПСИХОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

**4. АКТИВИРУЮЩЕЕ (РАСТОРМАЖИВАЮЩЕЕ,
ДЕЗИНГИБИРУЮЩЕЕ,
АНТИАУТИСТИЧЕСКОЕ) ДЕЙСТВИЕ**

5. КОГНИТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ

6. ДЕПРЕССОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ

7. НЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

8. СОМАТОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

1. **ГЛОБАЛЬНОЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЕ (ИНЦИЗИВНОЕ) ДЕЙСТВИЕ** – способность равномерно редуцировать различные проявления психоза
2. **ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ (СЕЛЕКТИВНОЕ) АНТИПСИХОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ** – воздействие на отдельные симптомы-мишени состояния (бред, галлюцинации, расторможенность влечений, нарушения мышления, поведения)

АНТИПСИХОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

ПОЗИТИВНЫЕ или «+» СИМПТОМЫ

- бред, галлюцинации
- страх, агрессия
- мании, стереотипия
- нарушения мышления, поведения

ТИПИЧНЫЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ

*ПРИ ЛЕЧЕНИИ
НЕЙРОЛЕПТИКАМИ
УМЕНЬШАЮТСЯ:*

НЕГАТИВНЫЕ или «-» СИМПТОМЫ

- обедненность речи
- когнитивные нарушения
- аутизм
- ↓ эмоциональных реакций
- ↓ социальной мотивации

АТИПИЧНЫЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

3. ПЕРВИЧНОЕ СЕДАТИВНОЕ (ЗАТОРМАЖИВАЮЩЕЕ) ДЕЙСТВИЕ – способность быстрого купирования галлюцинаторно-бредового или маниакального возбуждения, сопровождается нарушением концентрации внимания, снижением бодрствования, гипнотическим действием

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

**4. АКТИВИРУЮЩЕЕ (РАСТОРМАЖИВАЮЩЕЕ,
ДЕЗИНГИБИРУЮЩЕЕ, АНТИАУТИСТИЧЕСКОЕ)
ДЕЙСТВИЕ** – обнаруживается у больных
шизофренией с негативной (дефицитарной)
симптоматикой

НЕЙРОЛЕПТИКИ С АКТИВИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ:

- **ликвидируют аутизм**
- **оказывают антидепрессивное действие**
- **улучшают познавательную деятельность**
- **ликвидируют кататонию**

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

5. КОГНИТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ – способность улучшать высшие корковые функции (память, внимание, восприятие, воспроизведение информации, исполнительскую деятельность, коммуникативные, познавательные процессы)

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

6. ДЕПРЕССОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ – способность вызывать специфические (заторможенные) депрессии

7. НЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ – острые и хронические экстрапирамидные (двигательные) нарушения

8. СОМАТОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ – связано с выраженностью адрено- и холиноблокирующих свойств, проявляется в нейровегетативных и эндокринных побочных эффектах

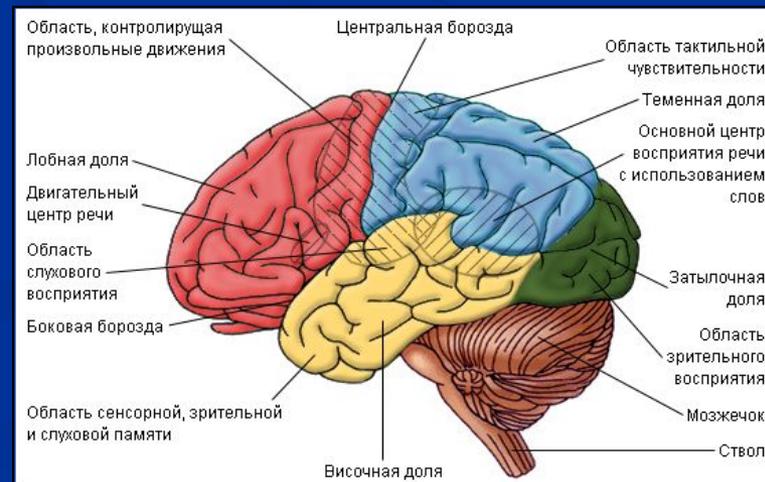
ВЛИЯНИЕ НА ВЕГЕТАТИВНЫЕ ФУНКЦИИ (СОМАТОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ)

ГИПОТЕРМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- угнетают центр терморегуляции
- расширяют сосуды кожи

ПРОТИВОРВОТНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- блокируют D_2 -рц в триггерной зоне
- купируют рвоту вестибулярного происхождения



ВЛИЯНИЕ НА ВЕГЕТАТИВНЫЕ ФУНКЦИИ (СОМАТОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ)

ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕНЗИЯ:

- блокируют α -рц сосудов
- угнетают сосудодвигательный центр

ИЗМЕНЕНИЕ СЕКРЕЦИИ ГОРМОНОВ:

- **повышают секрецию:**
 - пролактина
 - вазопрессина (в большой дозе)
- **снижают секрецию:**
 - гормона роста
 - гонадотропных гормонов гипофиза
 - эстрогенов, прогестерона
 - инсулина

ВЛИЯНИЕ НА ВЕГЕТАТИВНЫЕ ФУНКЦИИ (СОМАТОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ)

БЛОКАДА М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ:

- **мидриаз**
- **спазм аккомодации**
- **сухость во рту**
- **атония кишечника, мочевого пузыря**
- **снижение секреции желудочного сока**

ВЛИЯНИЕ НА МОТОРИКУ:

- **↓ тонус скелетной мускулатуры**
- **↓ двигательную активность**

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Неврологические нарушения** (ЭПС: типичные АП- в 60%, атипичные – амисульприд, рисперидон; редко – зипрасидон, клозапин; арипипразол – акатизия в начале лечения; терапевтическое окно – блокада 60 - 80% D2-рц)
- **Депрессия**
- **Гиперпролактинемия**
- **Метаболические нарушения** (↑↑ЛПНП, ↑↑ТГ, ↑↑ХС)
- **Гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе**
- **↑↑ аппетита, ↑↑ массы тела**
- **α - адренолитическое действие:**
 - **ортостатическая гипотензия**

- **M-холинолитическое действие:**
 - тахикардия, аритмия
 - ↓↓ секреции желез
 - атония ЖКТ, МВП
 - ↑↑ ВГД
- **Со стороны крови:**
 - лейкопения (агранулоцитоз)
 - анемия, тромбоцитопения
- **Гепатотоксичность** (хлорпромазин: холангит, холестаза, гепатоциллюлярный некроз; клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон)
- **Фотосенсибилизация**
- **Аллергические реакции**

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ:

- **Злокачественный нейролептический синдром**
- **Острая дистония** – спазм мышц языка, лица, шеи; судороги мимических мышц (grimасы)
- **Акатизия** – суеэливість, двигательное беспокойство
- **Паркинсонизм** – олигокинезия, ригидность, тремор, маскообразное лицо, неуверенная походка, саливация, потливость
- **Поздняя дискинезия** – мигание, спазм век, grimасы, выпадение языка, хореоатетоз или дистония конечностей

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ:

- **Злокачественный нейролептический синдром** (J. Delay, 1960) – опасное для жизни критическое расстройство, связанное с приемом нейролептиков

Факторы риска:

- **ЭКЗОГЕННЫЕ**
- высокие дозы нейролептиков
- быстрое ↑↑ дозы антипсихотика
- использование триггерного ЛП или переход на него
- применение пролонгированных ЛП
- парентеральное введение ЛП
- совместное использование предрасполагающих ЛП (лития, а/холинергические ср-ва, а/депрессанты)
- отмена антипаркинсонических ЛП
- высокая температура и влажность окружающей среды

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ:

Факторы риска:

- *эндогенные*
- дегидратация организма
- физическое истощение, в т.ч. алиментарное
- алкоголизм
- дефицит железа
- органические заболевания головного мозга
- кататония в анамнезе
- психомоторное возбуждение
- послеродовой п-д
- *Триггеры:*
- *чаще* - фенотиазины, бутирофеноны, тioxсантены
- *реже* – клозапин, рисперидон, кветиапин, оланзапин, палиперидон, арипипразол, зипрасидон, амисульприд

ПАТОГЕНЕЗ

Нарушение обмена допамина
в ЦНС

- блокада D2-рц в стриатуме и гипоталамусе

Мышечная ригидность

- ↑↑ температуры
- ↑↑ метаболизма

Дисбаланс центральных
нейротрансмиттеров

Дисфункция рецепторов

- серотонинергических
- норадренергических

**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ
НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

Периферическая допаминовая блокада
• мышечная ригидность

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ Осложнения

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ НЕЙРОНАЛЬНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ

- когнитивные нарушения
- деменция
- паркинсонизм
- дискинезия, атаксия

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ:

- **Злокачественный нейролептический синдром**

Клиническая картина:

- *Неврологические нарушения*
- прогрессирующая мышечная ригидность
- э/пирамидные знаки: бради-, акинезия, с. «зубчатого колеса», миоклонус, тремор, хорея, опистотонус, дизартрия, афония, дисфагия, акатизия, дистония, эпилептиформные припадки, гиперрефлексия, клонус стоп, нистагм, дискоординация
- гипертермия (38,5° - 42°С)

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ:

- **Злокачественный нейролептический синдром**
Клиническая картина:

- *Соматические нарушения*
- вегетативная «буря»: ↑↑ ЧСС, нестабильное АД, тахипноэ, бледность кожи, потливость, гиперсаливация, недержание мочи, дегидратация (сухость слизистых оболочек, впалые глаза, ↓ тургор кожи, обложенный язык)

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ:

Клиническая картина:

- *Психические нарушения*
- тревога, спутанность сознания, возбуждение, делирий
- кататония, мутизм, ступор, кома

Лабораторные данные

- лейкоцитоз
- ↑↑ КФК, ↑↑ЛДГ, ↑↑АЛТ, ↑↑ АСТ, ↑↑ альдолазы, ↑↑ мочевого К-ТЫ
- нарушения электролитного баланса, метаболический ацидоз
- ↓↓ уровня сывороточного железа, коагулопатия
- рабдомиолиз, миоглобинурия, почечная недостаточность

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ:

Осложнения:

- рабдомиолиз
- острая почечная недостаточность
- острая дыхательная недостаточность (легочная эмболия, аспирационная пневмония, отек легких, респираторный дистресс-синдром)
- сердечная патология (аритмии, ОИМ, внезапная остановка сердца)
- эпилептиформные припадки
- ДВС-синдром
- инфекционные осложнения (колибациллярный фасциит, сепсис, мочевые инфекции)
- печеночная недостаточность
- церебральная нейрональная дегенерация

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Причины смерти:

- Острая сердечная недостаточность (ОИМ, аритмии)
- Острая дыхательная недостаточность, респираторный дистресс-синдром
- Острая почечная недостаточность
- ДВС-синдром
- Инфекционные осложнения
- Рефрактерный ацидоз, полиорганная недостаточность

КОЖНЫЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

(чаще вызывают производные фенотиазинового ряда)

- **Токсикодермия** (токсико-аллергический дерматит), сопровождается поражением:
 - кожи, слизистых оболочек
 - нервной и сосудистой системы
 - внутренних органов
- **С. Лайелла**
- **Буллезно-некротический дерматит** (генерализованная аллергическая реакция)
- **Геморрагические поражения кожи**
- **Фотоаллергические реакции кожи**
- **Контактные дерматиты**
- **Пигментация кожи** (↑↑ в коже меланина)
- **Угревидные высыпания** (гипертрофия сальных желез)
- **Себорея**
- **Кожные сыпи**

ФАРМАКОКИНЕТИКА НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Нейролептики –
липофильные соединения,
хорошо всасываются при
энтеральном приеме

Связанная с
белками
фракция

Легкие, печень,
сердце и другие
органы с
интенсивным
кровоотоком

Мозг

Активные
метаболиты

Окислительная
биотрансформация цх
P450 -зависимыми
монооксигеназами (CYP
2D6, 1A2, 3A4)

Выведение
почками

НЕЙРОЛЕПТИКИ

В ПСИХИАТРИИ ПРИМЕНЯЮТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ:

■ ШИЗОФРЕНИИ

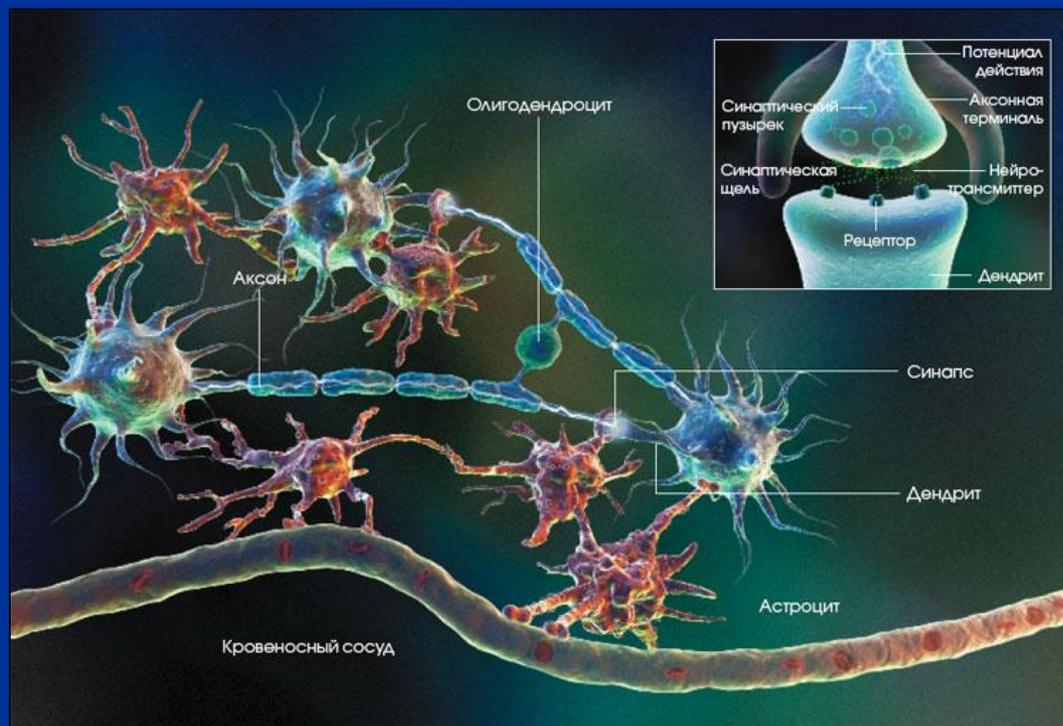
- В МАНИАКАЛЬНОЙ ФАЗЕ МДП
- ЭНДОГЕННЫХ ПСИХОЗОВ
- ПСИХОТИЧЕСКОЙ ДЕПРЕССИИ
- СОМАТОГЕННЫХ ПСИХОЗОВ
- НЕВРОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ
- СОСТОЯНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ

ВОЗБУЖДЕНИЕМ И НАРУШЕНИЯМИ МЫШЛЕНИЯ

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Болезнь Паркинсона, симптоматический паркинсонизм
- Тяжелая депрессия, эпилепсия
- Глаукома, аденома предстательной железы
- Гиперпролактинемия
- Агранулоцитоз
- Заболевания ССС: гипотония, СН
- Тяжелые нарушения функции почек/ печени
- Аллергические реакции
- Беременность, кормление грудью

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ ГЛОБАЛЬНОГО АНТИПСИХОТИЧЕСКОГО И ПЕРВИЧНОГО СЕДАТИВНОГО ЭФФЕКТОВ



**В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ ГЛОБАЛЬНОГО
АНТИПСИХОТИЧЕСКОГО И ПЕРВИЧНОГО СЕДАТИВНОГО
ЭФФЕКТОВ НЕЙРОЛЕПТИКИ ПОДРАЗДЕЛЯЮТСЯ НА:**

***Психоседативные
нейролептики:***

- ХЛОРПРОМАЗИН
- ЛЕВОМЕПРОМАЗИН
- ПЕРИЦИАЗИН
- ТИОРИДАЗИН
- ДРОПЕРИДОЛ
- ХЛОРПРОТИКСЕН

***Нейролептики с мощным
глобальным антипсихотическим
действием
(инцизивные антипсихотики):***

- ГАЛОПЕРИДОЛ
- ЗУКЛОПЕНТИКСОЛ
- ФЛУФЕНАЗИН
- ТРИФЛУОПЕРАЗИН
- ПЕРФЕНАЗИН
- ПИПОТИАЗИН

В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ ГЛОБАЛЬНОГО АНТИПСИХОТИЧЕСКОГО И ПЕРВИЧНОГО СЕДАТИВНОГО ЭФФЕКТОВ НЕЙРОЛЕПТИКИ ПОДРАЗДЕЛЯЮТСЯ НА:

***Дезингибирующие
антипсихотики:***

- СУЛЬПИРИД
- ДИКАРБИН

***Атипичные
антипсихотики:***

- КЛОЗАПИН
- ОЛАНЗАПИН
- КВЕТИАПИН
- АМИСУЛЬПРИД
- РИСПЕРИДОН
- ЗИПРАСИДОН
- СЕРТИНДОЛ
- КАРИПРАЗИН
- АРИПИПРАЗОЛ

ХЛОРПРОМАЗИН

ЛЕВОМЕПРОМАЗИН

**ПСИХОСЕДАТИВНЫЕ
НЕЙРОЛЕПТИКИ**

ОКАЗЫВАЮТ ДЕЙСТВИЕ

- ✓ сильное психоседативное
- ✓ умеренное антипсихотическое
- ✓ купируют психомоторное возбуждение

ОБЛАДАЮТ

- сильным гипотермическим
- **но** слабым противорвотным эффектами

**ВЫЗЫВАЮТ
НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЙ
СИНДРОМ**

- вялость
- ступор
- тремор, $\uparrow\uparrow t^{\circ}$
- мышечная ригидность

ПЕРИЦИАЗИН

ТИОРИДАЗИН

**ПСИХОСЕДАТИВНЫЕ
НЕЙРОЛЕПТИКИ**

ОКАЗЫВАЮТ ДЕЙСТВИЕ

- ✓ сильное психоседативное
- ✓ умеренное антипсихотическое
- ✓ антидепрессивное

НЕ ВЫЗЫВАЮТ

- вялость
- сонливость
- заторможенность
- эмоциональную подавленность

ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТИОРИДАЗИНОМ МОГУТ НАБЛЮДАТЬСЯ

- пигментная ретинопатия
- кардиотоксические эффекты
- ПЭ, связанные с блокадой М-ХРЦ

ПСИХОСЕДАТИВНЫЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ

ПЕРИЦИАЗИН

ТИОРИДАЗИН

**ПРИМЕНЯЮТ В КАЧЕСТВЕ
КОРРЕКТОРОВ ПОВЕДЕНИЯ У ДЕТЕЙ С:**

- эмоциональной нестабильностью
- гиперактивностью
- избыточной моторной активностью
- агрессией
- навязчивым состоянием

УМЕНЬШАЮТ

- агрессивность
- расстройства контакта

ПСИХОСЕДАТИВНЫЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ

ХЛОРПРОТИКСЕН

ОКАЗЫВАЕТ ДЕЙСТВИЕ

- сильное психоседативное
- умеренное антидепрессивное
- слабое антипсихотическое
- анальгезирующее

НЕ ВЫЗЫВАЕТ

- экстрапирамидных нарушений

ДРОПЕРИДОЛ

ОКАЗЫВАЕТ СИЛЬНОЕ

- психоседативное
- противосудорожное
- противорвотное
- противошоковое действие
(↓ спазм сосудов, ↑
перфузию органов кровью)

ПРИМЕНЯЕТСЯ ДЛЯ:

- нейролептанальгезии
- премедикации
- купирования психомоторного возбуждения, судорог, рвоты
- в терапии шока

**ТРИФЛУОПЕРАЗИН
ФЛУФЕНАЗИН
ПЕРФЕНАЗИН**

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ

**ОКАЗЫВАЮТ ИНЦИЗИВНОЕ
(«РЕЖУЩЕЕ») АНТИПСИХОТИЧЕСКОЕ
ДЕЙСТВИЕ:**

- **оказывают сильное антипсихотическое действие**
- **не вызывают нейролептический синдром**

ПРИ КУРСОВОМ ПРИМЕНЕНИИ:

- **↑ активность больных**
- **восстанавливают: мотивации, интерес к своему состоянию, родным, стремление к деятельности**
- **↑ двигательную активность**
- **↓ негативные симптомы: аутизм, речевую обедненность**

**ТРИФЛУОПЕРАЗИН
ФЛУФЕНАЗИН
ПЕРФЕНАЗИН**

**АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ
НЕЙРОЛЕПТИКИ**

ФЛУФЕНАЗИН
(ФТОРФЕНАЗИН)
ПЕРФЕНАЗИН
(ЭТАПЕРАЗИН)

Глобальное
антипсихотическое
действие

ТРИФЛУОПЕРАЗИН
(ТРИФТАЗИН)

Избирательное
антипсихотическое
действие

Подавляет параноидный психоз:

- бред преследования
- вербальные галлюцинации
- пседогаллюцинации

**ТРИФЛУОПЕРАЗИН
ФЛУФЕНАЗИН
ПЕРФЕНАЗИН**

**АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ
НЕЙРОЛЕПТИКИ**

**ОСОБЕННОСТИ
ОКАЗЫВАЮТ:**

- **сильное противорвотное действие**
- **слабое гипотермическое действие**
- **слабое М-холинолитическое действие**
- **слабое гистаминоблокирующее действие**

ВЫЗЫВАЮТ:

- **паркинсонизм**
- **другие тяжелые нарушения в двигательной сфере**

ГАЛОПЕРИДОЛ

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ

ОСОБЕННОСТИ

ОКАЗЫВАЕТ:

- избирательное антипсихотическое действие с активирующим эффектом
- купирует психомоторное возбуждение
- сильное противорвотное действие
- протившоковое действие
- противосудорожное действие
- антиманиакальный эффект
- болеутоляющее действие (быстро формируется толерантность)

ВЫЗЫВАЕТ:

- паркинсонизм
- другие тяжелые нарушения в двигательной сфере

ДЕЗИНГИБИРУЮЩИЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ

**СУЛЬПИРИД
ДИКАРБИН**

ОКАЗЫВАЮТ ДЕЙСТВИЕ:

- антипсихотическое
- растормаживающее
- активирующее

ВЫЗЫВАЮТ:

- нейроэндокринные побочные эффекты
- дозозависимые экстрапирамидные нарушения

СУЛЬПИРИД

ДЕЗИНГИБИРУЮЩИЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЕ:

- блокирует постсинаптические D2, D3-рц
- не влияет на др. типы рц
- а/ психотическое действие оказывает в дозах 600 – 1200 мг/сут
- в дозах 100 – 300 мг/сут активирует пресинаптические D2-рц, дофамин накапливается в синаптической щели (активирующее, антидепрессивное и когнитивное действие)
- ↑↑ выброс соматотропного гормона (усиление регенерации)
- избирательно блокирует пресинаптические D3-рц (активирующее д-е, устраняет с-мы «-»)

СУЛЬПИРИД

ДЕЗИНГИБИРУЮЩИЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ

ОКАЗЫВАЕТ ДЕЙСТВИЕ:

- антипсихотическое
- психостимулирующее
- антидепрессивное
- сильное противорвотное

ЖКТ:

- улучшает кровоснабжение слизистой оболочки
- усиливает регенерацию слизистой ЖКТ
- снижает кислотность желудочного сока
- нормализует перистальтику ЖКТ

СУЛЬПИРИД

ДЕЗИНГИБИРУЮЩИЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ

НЕ:

- обладает противосудорожным эффектом
- потенцирует действие средств, угнетающих ЦНС

НО:

- значительно повышает секрецию пролактина

АД:

- повышает

ПРИМЕНЯЕТСЯ:

- в психиатрии
- в терапии: лечение язвенной болезни и др.

АТИПИЧНЫЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ

**КЛОЗАПИН
ОЛАНЗАПИН
КВЕТИАПИН
АМИСУЛЬПРИД**

**РИСПЕРИДОН
ЗИПРАСИДОН
СЕРТИНДОЛ**

**ИЗБИРАТЕЛЬНО ВОЗДЕЙСТВУЮТ НА
ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ МОЗГА:**

- мезолимбическую
- мезокортикальную

ОКАЗЫВАЮТ МЕНЬШЕЕ ВЛИЯНИЕ НА :

- нигростриатную дофаминергическую систему мозга

АТИПИЧНЫЕ АНТИПСИХОТИКИ

- КЛОЗАПИН
- ОЛАНЗАПИН
- КВЕТИАПИН
- АМИСУЛЬПРИД
- РИСПЕРИДОН
- ЗИПРАСИДОН
- СЕРТИНДОЛ

НЕЙРОЛЕПТИКИ

Блокада 5-HT_{2A}-рц



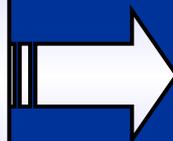
Устраняет:

- отрицательную с-ку психозов
- агрессию
- депрессию

Улучшает:

- когнитивные ф-ции
- сон

**Блокада
5-HT_{2C}-рц**



- устраняет тревогу
- повышает аппетит

АТИПИЧНЫЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ

КЛОЗАПИН
ОЛАНЗАПИН
КВЕТИАПИН
АМИСУЛЬПРИД

РИСПЕРИДОН
ЗИПРАСИДОН
СЕРТИНДОЛ

ОСОБЕННОСТИ:

- Оказывают *антипсихотическое* действие
- *Не вызывают* экстрапирамидных нарушений
- *Не вызывают* ЗНС
- *Не повышают* секрецию пролактина
- *Корригируют* когнитивные и негативные нарушения
- Лучше переносятся, *меньше ПЭ*

**КЛОЗАПИН
ОЛАНЗАПИН
КВЕТИАПИН
АМИСУЛЬПРИД
РИСПЕРИДОН
ЗИПРАСИДОН
СЕРТИНДОЛ**

АТИПИЧНЫЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ

- **Повышение аппетита, массы тела**
- **Нарушение толерантности к глюкозе**
- **Гипергликемия**
- **Диабет, кетоацидоз**
- **Ортостатическая гипотензия**
- **Экстрапирамидная симптоматика (редко)**

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ ПРИМЕНЯЮТ У БОЛЬНЫХ С:

- **Заболеваниями ССС**
- **Сахарным диабетом**
- **Эпилепсией**
- **Болезнью Паркинсона**

КЛОЗАПИН

Высокое сродство к:

- D_1 , D_4
- 5-НТ_{2A}, 5-НТ₆
- α_1 -АРС (↓ АД)
- М-ХРС (↑ ЧСС)
- Побочные эффекты:
 - ✓ лейкопения (агранулоцитоз)

КВЕТИАПИН

Высокое сродство к:

- D_1 , D_4
- 5-НТ_{2A}, 5-НТ₆
- α_1 -АРС (↓ АД)
- М-ХРС (↑ ЧСС, реже)

АТИПИЧНЫЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ

✓ Оказывают д-е:

- а/психотическое
- адренолитическое (↓ АД)
- холинолитическое
- а/гистаминное (седативное, ↑ массы тела)

✓ Низкое сродство к D_2 :
редко вызывают ЭПР

ОЛАНЗАПИН

Высокое сродство к:

- D_2
- 5-НТ_{2A}, М-ХРС

Низкое сродство к:

- D_1

КЛОЗАПИН

Высокое сродство к:

- D_2 , D_4
- 5-HT_{2A} , 5-HT_6
- α_1 -АРС
- М-ХРС
- седативное д-е

АТИПИЧНЫЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ

РИСПЕРИДОН

Высокое сродство к:

- D_2
- 5-HT_{2A}
- α_1 -АРС, α_2 -АРС

ОСОБЕННОСТИ

СВЯЗЫВАЮТСЯ С
ТИРОЗИНГИДРОКСИЛАЗОЙ
МОЗГА

УСТРАНЯЮТ СУБСТРАТНОЕ
ИНГИБИРОВАНИЕ
ТИРОЗИНГИДРОКСИЛАЗЫ

↑↑ АКТИВНОСТЬ
ТИРОЗИНГИДРОКСИЛАЗЫ

↑↑ СКОРОСТЬ ОБОРОТА **ДОФАМИНА** В
МОЗГЕ

РИСПЕРИДОН

Высокое сродство к:

- 5-НТ_{2А}
- D₂
- α₁-АРС, α₂-АРС
- *меньшее* – к Н₁ рц

МЕТАБОЛИЗИРУЕТСЯ В
ПЕЧЕНИ

9-ГИДРОКСИРИСПЕРИДОН
ПАЛИПЕРИДОН

ИНВЕГА

АТИПИЧНЫЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ

ОКАЗЫВАЕТ ДЕЙСТВИЕ:

- АНТИПСИХОТИЧЕСКОЕ
- АКТИВИРУЮЩЕЕ
- ПРОТИВОРВОТНОЕ
- ГИПОТЕРМИЧЕСКОЕ

ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ:

- ↑↑ СЕДАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ
- СОНЛИВОСТЬ
- ↑↑ ЧСС, ↓↓ АД, ↑↑ QT (СУИ QT)
- ЭКСТРАПИРАМИДНЫЕ НАРУШЕНИЯ
- ЗНС

ОСОБЕННОСТИ

- *при приеме 1 мг рисперидона:*
- быстро всасывается из ЖКТ
- макс % в плазме – ч/з 1 – 2 ч
- связь с белками – 88-90%
- метаболизируется в печени
- выводится с мочой (70%) и ч/з ЖКТ – 14%
- при почечной недостаточности требуется титрование дозы
- *начальная доза – 2 мг* (титрование - до 6 мг в 1 – 2 приема), что обеспечивает:

ОСОБЕННОСТИ

- при ↑↑ дозы:
- происходит эффект насыщения 5-HT₂- рц при ↑↑ доли связанных D₂-рц, в связи с чем:
- ↑↑ риск развития экстрапирамидных нарушений
- дозы более 8мг/сут не дают ↑↑ эффективности рисперидона, но ↑↑ риск развития ПЭ

ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ:

- ↑↑ СЕДАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ
- СОНЛИВОСТЬ
- ↑↑ ЧСС, ↓↓ АД, ↑↑ QT (СУИ QT)
- ЭКСТРАПИРАМИДНЫЕ НАРУШЕНИЯ
- ЗНС

ОСОБЕННОСТИ

- *эффективно устраняет:*
 - позитивные, негативные и когнитивные нарушения
 - эмоциональные нарушения, депрессию, тревогу (более эффективно, чем галоперидол)
- *хорошо переносится, что обеспечивает:*
 - длительный непрерывный прием препарата
 - высокую эффективность терапии
 - длительный безрецидивный период
- *повышает качество жизни* пациентов (эффективнее

типичных нейролептиков)

ПАЛИПЕРИДОН

ОСОБЕННОСТИ

- не метаболизируется в печени
- стабильная % в крови в теч суток
- стабильный терапевтический эффект
- минимум ПЭ
- не ↑↑ риск развития сахарного диабета
- не вызывает метаболических нарушений

АНТИПСИХОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

РИСПЕРИДОН = ПАЛИПЕРИДОН

ЭФФЕКТИВНОСТЬ (в сравнении с рисперидоном):

- РЕЖЕ вызывает тревогу, бессонницу, ажитацию
- **ВЫРАЖЕНО:**
- седативное д-е, **но нет** вялости, заторможенности
- противорецидивное д-е

АНТИПСИХОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

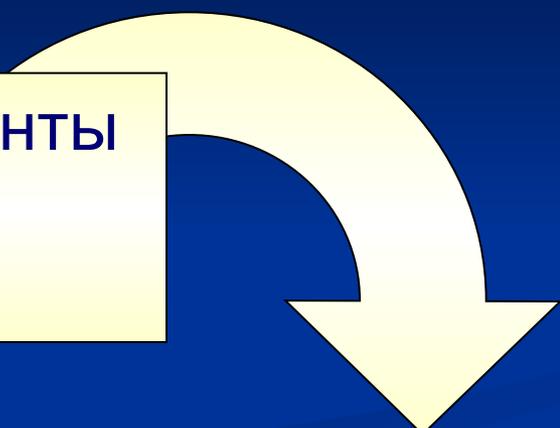
РИСПЕРИДОН = ПАЛИПЕРИДОН

- ↑↑ ЧСС, ↑↑ АД, удлинение QT, ортостатическая гипотензия
- головная боль, тремор
- диспепсия, сухость во рту
- экстрапирамидные нарушения (дозозависимы)
- ↑↑ массы тела (на 0,7 кг)
- гиперпролактинемия (невыраженная, *не обуславливает* клинические проявления – аменорея, галакторея, гинекомастия, сексуальная дисфункция)

ПАЛИПЕРИДОН

АТИПИЧНЫЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ



- трициклические а/депрессанты
- кветиапин
- β -блокаторы

- ✓ удлинение QT (тяжелые аритмии, трепетание желудочков, внезапная коронарная смерть)
- ✓ нарушения углеводного обмена

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

• **центральные
хлиноблокаторы**

- ✓ **↓↓ а/психотическое д-е**
- ✓ **оказывают пропсихотическое д-е**
- ✓ **↓↓ когнитивных функций**
- ✓ **↑↑ цереброваскулярной недостаточности**
- ✓ **удлинение QT**
- ✓ **нарушения углеводного обмена**

ЭФФЕКТИВНЫЕ КОМБИНАЦИИ ПАЛИПЕРИДОНА С ДРУГИМИ ЛС

<i>Показания</i>	<i>Возможные ПЭ</i>
<i>Бензодиазепины</i>	
<ul style="list-style-type: none">■ Коррекция: тревоги, ажитации, бессонницы■ Уменьшение: кататонии, галлюцинаций, бреда, деперсонализации, сенестопатий, апатии, аффективной тупости, аутизма	<ul style="list-style-type: none">■ мышечная атаксия■ нарушения памяти■ расторможенность
<i>Вальпроаты</i>	
<ul style="list-style-type: none">■ Коррекция аффективных расстройств: мания, депрессия, тревога, ажитация	<ul style="list-style-type: none">■ эмоциональная лабильность■ сонливость■ ↑↑ массы тела

ЭФФЕКТИВНЫЕ КОМБИНАЦИИ ПАЛИПЕРИДОНА С ДРУГИМИ ЛС

<i>Показания</i>	<i>Возможные ПЭ</i>
<i>Ламотриджин</i>	
<ul style="list-style-type: none">■ Депрессия■ Шизофрения с навязчивостями	<ul style="list-style-type: none">■ тревога■ агитация■ ИНСОМНИЯ
<i>Клозапин</i>	
<ul style="list-style-type: none">■ Усиление а/психотического эффекта	

ПАРЦИАЛЬНЫЕ АГОНИСТЫ D2-рц

АРИПИПРАЗОЛ (АМДОАЛ)

Парциальный агонист рц:

- D₂
- 5-HT_{1A}

Антагонист рц:

- 5-HT_{2A}

Парциальный агонизм к рц :

- антагонист – в зонах с высоким сод-ем дофамина
- агонист – в зонах с низким сод-ем дофамина
- нет активности – в зонах с нормальным сод-ем дофамина

- **Высокая эффективность**
- **Благоприятный профиль безопасности**

АРИПИПРАЗОЛ (АМДОАЛ)

ПАРЦИАЛЬНЫЕ АГОНИСТЫ D2-рц

Блокада
D2-рц в мезолимбической
системе

↑↑ ДОФА-активность в
передних областях
головного мозга

Не влияет на:

Тубероинфундибулярные
пути

Нигростриарные
пути

■ антипсихотическое д-е

- ↓↓ когнитивные расстройства
- ↓↓ негативную симптоматику

Не вызывает:

■ гиперпролактинемии

■ неврологических ПЭ

АРИПИПРАЗОЛ (АМДОАЛ)

Парциальный агонист рц:

- D_2
- $5-HT_{1A}$

Антагонист рц:

- $5-HT_{2A}$

Агонизм к $5-HT_{1A}$ -рц:

- **анксиолитическое д-е**
- **↓↓ когнитивного дефицита**

ПАРЦИАЛЬНЫЕ АГОНИСТЫ D_2 -рц

Блокада $5-HT_{2A}$ -рц

Устраняет:

- **негативные с-мы**
- **депрессию**

Функциональный стабилизатор дофаминергической системы

ПАРЦИАЛЬНЫЕ АГОНИСТЫ D2-рц

АРИПИПРАЗОЛ (АМДОАЛ)

Парциальный агонист рц:

■ D₂

■ 5-HT_{1A}

Антагонист рц:

■ 5-HT_{2A}

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- бессонница, тревога, головная боль
- **редко:** акатизия, экстрапирамидные нарушения, гиперпролактинемия
- **НО :**
- **не** ↑↑ аппетит, массу тела
- **не** ↑↑ ТГ, ЛПНП, ХС

ПАРЦИАЛЬНЫЕ АГОНИСТЫ D2-рц

АРИПИПРАЗОЛ (АМДОАЛ)

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ у б-х шизофренией:

- **улучшение состояния :**
- ↓↓ суммарного балла PANSS
- ↑↑ показателей социального функционирования (SOFAS)
- ↑↑ **когнитивных функций:** улучшение вербальной памяти, исполнительских функций, зрительно-моторной скорости

АРИПИПРАЗОЛ (АМДОАЛ)

Высокая ЭФФЕКТИВНОСТЬ в отношении:

- позитивных
- негативных
- когнитивных с-мов при шизофрении

Хороший профиль ПЕРЕНОСИМОСТИ

Низкий риск развития:

- метаболических нарушений
- гиперпролактинемии
- экстрапирамидных нарушений
- седации

КАРИПРАЗИН

Парциальный агонист рц:

- D_3 / D_2 с преимущественным воздействием на D_3 -рц

- 5-НТ_{1А}

- 5-НТ_{2А}

- 5-НТ_{2С}

- Н₁-рц гистамина

Антагонист рц:

- 5-НТ_{2В}

ПАРЦИАЛЬНЫЕ АГОНИСТЫ D2-рц

Высокоэффективен у больных:

- шизофренией
- биполярным аффективным расстройством

Препарат выбора у б-х с:

- ✓ заболеваниями ССС
- ✓ метаболическими нарушениями
- ✓ лишним весом

КАРИПРАЗИН

ПАРЦИАЛЬНЫЕ АГОНИСТЫ D2-рц

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- хорошо всасывается при приеме внутрь
- макс % - ч/з 3-4 ч
- $T/2$ – 2-5 дней (в дозах 1,5 – 12,5 мг)
- метаболизируется в печени цх P-450 (CYP 3A4, CYP 2D6), при этом:
- образуются 2 активных метаболита: дезметил-карипразин, дидезметилкарипразин
- при многократном приеме кумулирует
- равновесная % достигается ч/з 1 неделю терапии
- лечебный эффект дезметил-карипразина составляет 30-40% от эффекта карипразина
- $T/2$ дезметил-карипразина – 2-3 недели

КАРИПРАЗИН

Парциальный агонист рц:

- D_3 / D_2
- с преимущественным воздействием на D_3 -рц

ПАРЦИАЛЬНЫЕ АГОНИСТЫ D_2 -рц

Побочные эффекты

- **акатизия, бессонница, головная боль**
- **редко: ↑↑ массы тела (на 1,87 кг)**

Но не вызывает:

- **метаболических нарушений (не ↑↑ ТГ, ХС, ЛПНП)**
- **гипергликемии**
- **гиперпролактинемии (даже ↓↓ уровень пролактина)**
- **удлинения QT, изменения АД**
- **офтальмологических нарушений**
- **поражения печени**

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ЭФФЕКТОМ

- Галоперидола деканоат
- Зуклопентиксола деканоат
- Флупентиксола деканоат
- Флуфеназина деканоат
- Рисперидон-конста

- Галоперидола деканоат
- Зуклопентиксола деканоат
- Флупентиксола деканоат
- Флуфеназина деканоат
- Рисперидон-конста

НЕЙРОЛЕПТИКИ пролонгированного действия

ОСОБЕННОСТИ

- ❖ **ПРИМЕНЯЮТ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ:**
 - ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ
 - ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ТЕРАПИИ ХР. ФОРМ ШИЗОФРЕНИИ
- ❖ **ОБЕСПЕЧИВАЮТ ВОЗМОЖНОСТЬ:**
 - ПРОВЕДЕНИЯ НЕПРЕРЫВНОЙ ТЕРАПИИ
 - СТАБИЛЬНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛП В КРОВИ
 - МИНИМИЗАЦИИ ПЭ
 - УДОБНОГО РЕЖИМА ПРИЕМА ЛП (применяют в виде в/м инъекций 1 раз в 2-4 нед)
- ❖ **ИМЕЮТ БОЛЕЕ НИЗКУЮ СТОИМОСТЬ ТЕРАПИИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ**

НЕЙРОЛЕПТИКИ пролонгированного действия

- Галоперидола деканоат
- Зуклопентиксола деканоат
- Флупентиксола деканоат
- Флуфеназина деканоат
- Рисперидон-конста

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность
- Детский возраст
- Состояние спутанности
- Кома
- Паркинсонизм
- Непереносимость АПС

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- В области инъекции:
 - болезненность
 - эритема, зуд, уплотнение
- ПЭ аналогичны
непролонгированным
препаратам

ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА
АНКСИОЛИТИКИ

The background of the slide is a solid dark blue. In the bottom right corner, there are several overlapping, wavy, light blue lines that create a sense of movement and depth, resembling stylized waves or a modern graphic design element.

АНКСИОЛИТИКИ (ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ)



АНКСИОЛИТИКИ

**– ЭТО ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
ПСИХОЛЕПТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ, СПОСОБНЫЕ
УМЕНЬШАТЬ ВЫРАЖЕННОСТЬ ТРЕВОГИ, СТРАХА,
ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ НАПРЯЖЕННОСТИ**

КЛАССИФИКАЦИЯ АНКСИОЛИТИКОВ

АГОНИСТЫ БД-рц

- диазепам
- лоразепам
- клоназепам
- хлордиазепоксид
- нозепам и др.

АГОНИСТЫ СЕРОТОНИНОВЫХ рц

- буспирон

В-ВА РАЗНОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ

- амизил
- бензоклидин
- гидроксизин

КЛАССИФИКАЦИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ **(по продолжительности действия)**

КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ:

$T/2 < 6$ часов

- **ТОФИЗОПАМ**
- **МИДАЗОЛАМ**
- **ТРИАЗОЛАМ**

СРЕДНЕЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ:

$T/2 = 6 - 24$ часа

- **ТАЗЕПАМ**
- **НОЗЕПАМ**
- **ЛОРАЗЕПАМ**
- **ТЕМАЗЕПАМ**
- **АЛПРАЗОЛАМ**

КЛАССИФИКАЦИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ (по продолжительности действия)

**ДЛИТЕЛЬНОГО
ДЕЙСТВИЯ:**

$T/2 = 24 - 48$ часов

- **ДИАЗЕПАМ**
- **ФЕНАЗЕПАМ**
- **ХЛОРДИАЗЕПОКСИД**

**СВЕРХДЛИТЕЛЬНОГО
ДЕЙСТВИЯ:**

$T/2 \geq 100$ часов

- **ФЛУРАЗЕПАМ**

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Связываются с
БД-рц

Положительная
аллостерическая
модуляция ГАМК_A-сайта

ГАМК_A-сайт

ГАМК-МИМЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ:

- ↑ СРОДСТВО ГАМК_A-САЙТА К ГАМК
- ↑ ЧАСТОТА И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ОТКРЫТИЯ КАНАЛОВ ДЛЯ ИОНОВ Cl⁻

УГНЕТЕНИЕ НЕЙРОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ:

- ГИПЕРПОЛЯРИЗАЦИЯ МЕМБРАНЫ
- ТПСР

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

- **АНКСИОЛИТИЧЕСКИЙ** – уменьшение тревоги, страха, эмоциональной напряженности
- **СЕДАТИВНЫЙ** - психомоторная заторможенность, сонливость, снижение концентрации внимания, снижение скорости реакций, потенцирование действия средств, угнетающих ЦНС

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

- **МИОРЕЛАКСАНТНЫЙ** – проявляется в виде ощущений слабости, вялости, усталости
- **ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЙ**
- **СНОТВОРНЫЙ**
- **АМНЕСТИЧЕСКИЙ**
- **ВЕГЕТОСТАБИЛИЗИРУЮЩИЙ** – используют для купирования нейровегетативных проявлений тревоги и диэнцефальных кризов

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

- **ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩИЙ**
- МЕДАЗЕПАМ, ОКСАЗЕПАМ, ТОФИЗОПАМ
- **ТИМОАНАЛЕПТИЧЕСКИЙ**
- АЛПРАЗОЛАМ
- **АНТИФОБИЧЕСКИЙ**
- АЛПРАЗОЛАМ, КЛОНАЗЕПАМ

ПОКАЗАНИЯ

- **НЕВРОТИЧЕСКИЕ И ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА**
 - паническое расстройство
 - генерализованное тревожное расстройство
 - п/ травматические стрессовые реакции
- **ТРЕВОГА ПРИ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**
- **ЭКЛАМПСИЯ, СТОЛБНЯК И ВСЕ ВИДЫ СУДОРОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ**
- **ЭНДОГЕННЫЕ ПСИХОЗЫ (как вспомогательные средства)**

ПОКАЗАНИЯ

- ПСИХИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПОВЫШЕННОЙ ПСИХОМОТОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ
- АБСТИНЕНЦИЯ И ДЕЛИРИЙ ПРИ АЛКОГОЛИЗМЕ
- РАССТРОЙСТВА СНА РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
- ПРЕМЕДИКАЦИЯ, ВВОДНАЯ АНЕСТЕЗИЯ

ПОКАЗАНИЯ

- ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ
- ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ ОТСЛОЙКА ПЛАЦЕНТЫ
- ОБЛЕГЧЕНИЕ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
- НЕВРОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ДЕТЕЙ
- ЗАБОЛЕВАНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ↑
МЫШЕЧНЫМ ТОНУСОМ, СПАСТИЧНОСТЬЮ ИЛИ
ГИПЕРКИНЕЗАМИ
- ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС

ФАРМАКОКИНЕТИКА АНКСИОЛИТИКОВ



ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

- **СИНДРОМ ПОСЛЕДЕЙСТВИЯ**
- **СИНДРОМ ОТМЕНЫ**
- **ФИЗИЧЕСКАЯ И/ ИЛИ ПСИХИЧЕСКАЯ ЗАВИСИМОСТЬ**
- **ТОЛЕРАНТНОСТЬ**

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

- **ДЕПРЕССИЯ**
- **УТРАТА СПОСОБНОСТИ К ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ**
- **БЕССОННИЦА**
- **ПРИСТРАСТИЕ**

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

СИНДРОМ ПОСЛЕДЕЙСТВИЯ – слабость, вялость, апатия, утомляемость, сонливость, головокружение, головная боль

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

СИНДРОМ ОТМЕНЫ – повышенная тревожность, бессонница, возбудимость ЦНС, которая может перерасти в судороги

- Длительный прием транквилизаторов
- Резкая отмена транквилизаторов

Гипофункция ГАМК-ергической системы

**СИНДРОМ
ОТМЕНЫ**

СИНДРОМ ОТМЕНЫ

АНКСИОЛИТИКИ

ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ:

В ЛЕГКИХ СЛУЧАЯХ

- раздражительность
- тревога
- психомоторное возбуждение
- бессонница
- кошмарные сновидения
- головокружение
- анорексия

В ТЯЖЕЛЫХ СЛУЧАЯХ

- повышенная чувствительность к звуку и свету
- бред
- галлюцинации
- паника
- мышечное напряжение
- тремор, судороги

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

ТОЛЕРАНТНОСТЬ – снижение реакции на препарат при его длительном применении

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ

Изменение скорости метаболической инактивации

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКАЯ

Снижение реактивности нервной системы

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

ФИЗИЧЕСКАЯ ЗАВИСИМОСТЬ –
ЭТО ИЗМЕНЕННОЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ
СОСТОЯНИЕ, ТРЕБУЮЩЕЕ ПОСТОЯННОГО
ПРИЕМА ПРЕПАРАТА ДЛЯ
ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СИНДРОМА ОТМЕМЫ

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Антероградная амнезия
- Нарушение координации движений
- Нарушение концентрации внимания
- Половые дисфункции
- Нарушение аккомодации, ↑ ВГД
- Анорексия, тошнота, рвота, диарея
- Желтуха
- Обструктивное апноэ во сне

ВОЗМОЖНЫ:

- **Тератогенный эффект** - вызывают расщелины губы, неба, угнетение дыхания и артериальную гипотензию у плода
- **Парадоксальная реакция на транквилизаторы** - повышенная возбудимость, агрессия, бессонница, галлюцинации, тремор, амнезия

НО:

Транквилизаторы отличаются большой широтой терапевтического действия и редко вызывают острое отравление с летальным исходом

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
- АПНОЕ ВО СНЕ
- ОРГАНИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА
- МИАСТЕНИЯ
- НАРКОМАНИЯ, АЛКОГОЛЬНАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ
- ГЛАУКОМА
- ПОЧЕЧНАЯ/ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
- БЕРЕМЕННОСТЬ, ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ
- ДЕТСКИЙ ВОЗРАСТ