

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ

НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Термин «нейролептики» (нейролептические средства, психолептики) был предложен еще в 1967 г., когда разрабатывалась первая классификация психотропных препаратов. Им обозначали средства, предназначенные для лечения тяжелых заболеваний ЦНС (психозов). В последнее время в ряде стран стали считать уместным заменить этот термин термином «антипсихотические препараты», поскольку «нейролептический синдром» является не основным, а побочным - нежелательным - эффектом, осложняющим терапевтическое действие препаратов этой группы. Современной задачей является создание антипсихотических препаратов, лишенных нейролептического компонента. Тем не менее термин «нейролептики» продолжают широко применять для обозначения этой группы препаратов.

По химическому строению нейролептики различаются:

- 1) фенотиазиновые с различными боковыми цепями:
 - а) алифатической (аминазин, левомепромазин, промазин),
 - б) пиперидиновой (сонапакс, неулептил, пипортил),
 - в) пиперазиновой (трифтазин, этаперазин, фторфеназин, тиопроперазин);
- 2) бутирофеноны (галоперидол, триседил);
- 3) тиоксантены (хлорпротиксен - труксал, тиотиксен - наван, клопиксол, флюанксол);
- 4) клозапины (клозапин - лепонекс - азалептин);
- 5) бензамиды (эглонил, солиан, тиапридал);
- 6) карболины (карбидин);
- 7) дифенилбутилпиперидины (флушпирилен - ИМАП, пимозид - ОРАП);
- 8) производные раувольфии (резерпин);
- 9) атипичные нейролептики (зипрекса, рисполепт, сероквель, зелдокс).

При назначении нейролептиков учитывается:

- ❖ степень антипсихотического влияния
- ❖ избирательность (селективность) действия
- ❖ степень генерализации болезненного процесса
- ❖ наличие позитивных или негативных расстройств

Показания к применению

- психомоторное возбуждение
- психическая напряженность
- бред
- галлюцинации
- другая психопатологическая симптоматика

Побочные явления - неопасные кратковременные признаки, выражающиеся преимущественно различными неприятными ощущениями, которые проходят в процессе терапии самостоятельно либо при отмене препарата или назначении корректора.

Осложнения - явления, угрожающие здоровью, а иногда и жизни. Осложнения связаны с химическим составом препарата, дозировками, фармакокинетикой, индивидуальными особенностями (наследственность, пол, возраст и др.), состоянием организма в момент терапии (заболевания, авитаминоз, эндокринопатии и др.).

Побочные действия и осложнения

- ранние - в первые дни начала приема препарата
- поздние - в процессе терапии
- отдаленные - по окончании терапии
- предсказуемые - часто развивающиеся
- непредсказуемые

В зависимости от особенностей спектра фармакологической активности препарата возможно

- общетоксическое побочное действие (неврологические, психические, сомато-вегетативные расстройства)
- нарушения в результате местного раздражения (инфильтраты, диспепсии)
- осложнения, непосредственно не связанные с фармакологическим действием препарата, а обусловленные различными косвенными механизмами (гипостатическая пневмония, тромбоэмболия)
- аллергические реакции (дерматиты, гепатиты)
- патология со стороны крови (чаще агранулоцитоз)
- психические и неврологические нарушения, связанные с изменением иммунной реактивности или наличием повышенной чувствительности мозговых структур к отдельным психотропным средствам.

**Побочные эффекты
отмечаются, как правило, при
использовании средних и
высоких доз нейролептиков**

Побочные действия нейролептиков

Со стороны периферических нервов

- парестезии в области лица, шеи или рук при дистонических приступах
- мышечная гипотония в тяжелой форме, напоминающая парез
- возможно появление атаксии не совсем ясного происхождения

Побочные действия нейролептиков

Со стороны вегетативной нервной системы

- дисрегуляция кровообращения: гипотония, коллапс, иногда с фатальным исходом.
- гиперкинетически-пароксизмальные синдромы
- дискинетически-дистонические реакции
- экситомоторные кризы
- паркинсонический синдром

Экситомоторные кризы

Объясняются медикаментозно обусловленным провоцирующим воздействием, вызывающим локальную аномальную активность мозга, которая приводит к клиническому и патогенетическому сродству с некоторыми формами психомоторной эпилепсии

В клиническом отношении наиболее ярко выражены тонические судороги мышц глазных яблок, лица, круговой мышцы рта, мягкого неба, языка и шеи; при судорожном высовывании языка появляется набухание и цианоз его. Судороги мышц шеи представляют картину тортиколиса, а спазм мышц спины приводит к опистотону. Судороги мышц туловища, плечевого, тазобедренного поясов напоминают торсионную дистонию. Иногда экстрапирамидные сверхдвижения носят хореоподобный, атетозный или баллистический характер. Отмечаются и карпо-педальные спазмы. Несомненно наиболее часто наблюдается гиперкинез круговой мышцы рта. Возникновение описанных дистонических явлений обусловлено нарушением функций стриатума, а гиперкинезы атактического характера связаны с воздействием на малые ядра мозга. Нередко двигательные осложнения сопровождаются серьезными вегетативными нарушениями, обусловленными реакциями промежуточного мозга: побледнение или покраснение, обильное потоотделение, тахикардия, повышение артериального давления. Иногда подобные вегетативные кризы (симпатического или парасимпатического типа) настолько доминируют в клинической картине, что напоминают диэнцефальный приступ.

Паркинсо́нический синдром

- Частое и особенно типичное осложнение при нейролептической терапии.
- Характерен прежде всего для нейролептиков средней силы.
- Нейролептический паркинсонизм обычно развивается медленно, спустя 2—4 недели после начала приема медикамента, и в зависимости от темпа повышения дозы.
- Возникновение паркинсонического синдрома обусловлено некоторыми предрасполагающими факторами:
 - молодой и зрелый возраст (чаще появляется)
 - у детей он встречается крайне редко
 - у женщин наблюдается вдвое чаще, чем у мужчин
 - лептозо́мы больше предрасположены, чем пикники
 - наличие у больного поражения мозга различного генеза
 - атеросклероз благоприятствует появлению паркинсонизма
 - наследственное предрасположение

Паркинсонический синдром – проявления

- Гипокинез — от легко уловимого лишь в почерке до полной неподвижности.
- Как спонтанные, так и содружественные движения ограничены.
- Акатизия (внутреннее беспокойство, неусидчивость).
- Тасикинезия (непреодолимая потребность двигаться).
- Туловище согнуто вперед, походка — мелкие, шаркающие шаги.
- Амимия, маскообразность лица.
- Лицо сальное, кожа волосистой части головы себорейная.
- Тонус мускулатуры повышен, ригиден. Больные скованны, заторможены.
- Объективно наблюдается симптом зубчатого колеса.
- Тремор крупный, преимущественно рук.
- Различные гиперкинезы, тонические судороги мышц глазных яблок, языка, шеи, лица, круговой мышцы рта (оральный синдром Кулленкампа - Тарнова).
- Обильное слюнотечение.
- Речь монотонная.
- Почерк микрографический.
- Двигательные нарушения могут сопровождаться вегетативными реакциями: потливостью, сердцебиением, побледнением или покраснением кожных покровов.
- Сильно выраженный паркинсонический синдром вызывает у большинства больных отрицательные эмоции. Особенно неприятны для них ограниченная подвижность и тремор.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

Наиболее опасное осложнение лечения нейролептиками.

Представляет собой остро протекающую интоксикацию обычными дозами нейролептиков в связи с быстро возникающей их непереносимостью.

Клиническая картина ЗНС характеризуется гипертермией, нарастающими нарушениями сознания, повышением мышечного тонуса, дискинезиями, выраженными вегетативными нарушениями, изменением сосудистого тонуса (подъем или снижение артериального давления), тахикардией, глазодвигательными расстройствами, угнетением глотания, нарушением дыхания.

Неотложная помощь при ЗНС начинается с немедленной отмены нейролептиков, назначения ноотропных препаратов с целью нормализации центральной регуляции и ограничения повреждающего действия гипоксии на мозг, а также назначения глюкозы; кроме того, проводятся лечебные мероприятия, направленные на улучшение функции дыхания, гемодинамики, водного баланса и других показателей.

«СИНДРОМ ОТМЕНЫ»

Сопровождается вегетативными, неврологическими и психическими нарушениями с возможностью развития делириозных состояний, появлением болей в суставах и мышцах, тошноты, рвоты, неустойчивого стула, тремора и понижения мышечного тонуса.

Свидетельствует о необходимости постепенного снижения дозы нейролептиков при их отмене.

«психоаффективная индифферентность»

- При длительном применении нейролептиков (например, аминазина) в больших дозах может развиваться депрессия, апатическое состояние.
- В этих случаях необходимо отменить препарат.

Аминазин (хлорпромазин, ларгактил)

Первый препарат нейролептического действия, дает общий антипсихотический эффект, способен купировать бредовые и галлюцинаторные расстройства (галлюцинаторно-параноидный синдром), а также маниакальное и в меньшей степени кататоническое возбуждение.

При длительном применении может вызывать депрессии, паркинсоноподобные нарушения.

Сила антипсихотического действия аминазина в условной шкале оценки нейролептиков принимается за один балл (1,0).

Это позволяет сравнивать его с другими нейролептиками

Пропазин — препарат, полученный с целью устранения депрессивного эффекта аминазина за счет устранения из молекулы фенотиазина атома хлора. Дает седативный и противотревожный эффект при невротических и тревожных расстройствах, наличии фобического синдрома. Не вызывает выраженных явлений паркинсонизма, не обладает действенным эффектом на бред и галлюцинации.

Тизерцин (левомепромазин) обладает более выраженным противотревожным эффектом по сравнению с аминазином, применяется для лечения аффективно-бредовых расстройств, в малых дозах обладает снотворным эффектом при лечении неврозов.

Терален (алимемазин) синтезирован позднее других фенотиазиновых нейролептиков алифатического ряда. В настоящее время выпускается в России под названием «тералиджен». Отличается очень мягким седативным действием, сочетающимся с легким активирующим эффектом. Купирует проявления вегетативного психосиндрома, страхи, тревогу, ипохондрические и сенестопатические расстройства невротического регистра, показан при нарушении сна и аллергических проявлениях. На бред и галлюцинации в отличие от аминазина не действует.

Сульпирид (эглонил) — первый препарат атипичной структуры, синтезированный в 1968 году. Не обладает выраженными побочными эффектами действия, широко применяется для лечения соматизированных психических расстройств, при ипохондрических, сенестопатических синдромах, обладает активирующим эффектом действия.

Солиан (амисульпирид) сходен по действию с эглонилом, показан как для лечения состояний с гипобулией, апатических проявлений, так и для купирования галлюцинаторно-бредовых расстройств.

Клозапин (лепонекс, азалептин) не обладает экстрапирамидными побочными действиями, обнаруживает выраженное седативное действие, но в отличие от аминазина не вызывает депрессий, показан для лечения галлюцинаторно-бредовых и кататонических синдромов. Известны осложнения в виде агранулоцитоза.

Оланзапин (зипрекса) применяют для лечения как психотических (галлюцинаторно-бредовых) расстройств, так и для терапии кататонического синдрома. Отрицательное свойство — развитие ожирения при длительном применении.

Рisperидон (рисполепт, сперидан) — наиболее широко применяемый нейролептик из группы атипических средств. Обладает общим обрывающим действием на психоз, а также элективным действием в отношении галлюцинаторно-бредовой симптоматики, кататонических симптомов, навязчивых состояний.

Рисполепт-конста — препарат пролонгированного действия, который обеспечивает длительную стабилизацию состояния больных и сам успешно купирует острые галлюцинаторно-параноидные синдромы эндогенного (шизофрения) генеза. Выпускается во флаконах по 25; 37,5 и 50 мг, вводится парентерально, раз в три-четыре недели.

Кветиапин (сероквель), как и другие атипичные нейролептики, обладает тропностью и к дофаминовым, и к серотониновым рецепторам. Применяется для лечения галлюцинаторных, параноидных синдромов, маниакального возбуждения. Зарегистрирован как препарат, обладающий антидепрессивной и умеренно выраженной стимулирующей активностью.

Зипразидон — препарат, который воздействует на 5-НТ-2-рецепторы, дофаминовые D-2-рецепторы, а также обладает способностью блокировать обратный захват серотонина и норадреналина. В связи с этим используется для лечения острых галлюцинаторно-бредовых и аффективных расстройств. Противопоказан при наличии патологии со стороны сердечнососудистой системы, при аритмиях.

Арипипразол применяют для лечения всех видов психотических расстройств, он позитивно влияет на восстановление когнитивных функций при лечении шизофрении.

Сертиндол по показателям антипсихотической активности сравним с галоперидолом, он также показан для лечения вяло-апатических состояний, улучшения когнитивных функций, обладает антидепрессивной активностью. Сертиндол с осторожностью нужно применять при указании на сердечно-сосудистую патологию, может вызывать аритмии.

Инвега (палиперидон в таблетках длительного высвобождения) используется для предупреждения обострений психотической (галлюцинаторно-бредовой, кататонической симптоматики) у больных шизофренией. Частота побочных явлений сопоставима с действием плацебо.

Тиоридазин (меллерил, сонапакс) синтезирован с целью получить препарат, который, обладая свойствами аминазина, не вызывал бы выраженной сомнолентности и не давал экстрапирамидных осложнений. Избирательное антипсихотическое действие адресуется к состояниям тревоги, страха, навязчивостям. Препарат обладает некоторым активирующим действием.

Неулептил (проперидиазин) обнаруживает узкий спектр психотропной активности, направленный на купирование психопатических проявлений с возбудимостью, раздражительностью.

Трифтазин (стелазин) во много раз превосходит аминазин по силе антипсихотического действия, обладает способностью купировать бред, галлюцинации, псевдогаллюцинации. Показан для длительного поддерживающего лечения бредовых состояний, в том числе паранойяльной структуры. В малых дозах обладает более выраженным активирующим эффектом, чем тиоридазин. Эффективен в отношении лечения навязчивых состояний.

Этаперазин по действию близок к трифтазину, обладает более мягким стимулирующим эффектом, показан при лечении явлений вербального галлюциноза, аффективно-бредовых расстройств.

Фторфеназин (модитен, лиоген) купирует галлюцинаторно-бредовые расстройства, обладает мягким растормаживающим эффектом. Первый препарат, который стал применяться как лекарство пролонгированного действия (модитен-депо).

Тиопроперазин (мажептил) обладает очень мощным антипсихотическим обрывающим психоз действием. Обычно мажептил назначают, когда лечение другими нейролептиками не оказывает эффекта. В малых дозах мажептил хорошо помогает при лечении навязчивых состояний со сложными ритуалами.

Галоперидол — наиболее мощный нейролептик, который имеет широкий спектр действия. Купирует все виды возбуждения (кататоническое, маниакальное, бредовое) быстрее, чем трифтазин, и эффективнее устраняет галлюцинаторные и псевдогаллюцинаторные проявления. Показан для лечения больных с наличием психических автоматизмов. Применяется при лечении онейроидно-кататонических расстройств. В малых дозах широко применяется для лечения неврозоподобных расстройств (навязчивых состояний, ипохондрических синдромов, сенестопатии). Препарат используют в форме таблеток, раствора для внутримышечного введения, в каплях.

Галоперидол-деканоат — препарат пролонгированного действия для лечения бредовых и галлюцинаторно-бредовых состояний; показан в случаях развития паранойяльного бреда. Галоперидол, как и мажептил, вызывает выраженные побочные эффекты со скованностью, тремором, высок риск развития злокачественного нейролептического синдрома

Труксал (хлорпротиксен) — нейролептик с седативным эффектом действия, обладает противотревожным действием, эффективен при лечении ипохондрических и сенестопатических расстройств.

Флуанксол отличается выраженным стимулирующим действием в малых дозах при лечении явлений гипобулии, апатии. В больших дозах купирует бредовые расстройства.

Клопиксол обладает седативным действием, показан при лечении тревожно-бредовых состояний.

Список Нейролептиков

Нейролептик	Аминазиновый коэффициент	Суточная доза в стационаре, мг
• Аминазин	1,0	200-1000
• Тизерцин	1,5	100-500
• Лепонекс	2,0	100-900
• Меллерил	1,5	50-600
• Труксал	2,0	30-500
• Неулептил	1,5	100-300
• Клопиксол	4,5	25-150
• Сероквель	1,0	75-750
• Этаперазин	6,0	20-100
• Трифтазин	10,0	10-100
• Галоперидол	30,0	6-100
• Флуанксол	20,0	3-18
• Оланзапин	30,0	5-20
• Зипразидон (зелдокс)	2,0	80-160
• Рисполепт	75,0	2-8
• Модитен	35,0	2-20
• Пипотиазин	7,0	30 — 120
• Мажептил	15,0	5-60
• Эглонил	0,5	400-2000
• Амисульпирид (солиан)	1,0	150-800



Спасибо

за внимание