

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра психиатрии и наркологии с курсом ПО

РЕФЕРАТ

Тема: «Антипсихотические препараты»

Выполнила:

Ординатор специальности психиатрия

Перевалова П. В

Проверила:

Зав. Кафедрой: д.м.н Березовская М. А

Красноярск 2023

Оглавление

Актуальность.....	3
История создания антипсихотиков	4
Классификация антипсихотических препаратов	5
Механизм действия антипсихотиков	7
Фармакологические свойства антипсихотических препаратов.....	9
Применение в клинической практике	10
Выводы	11
Список литературы.....	12

Вместе с появлением более 70 лет назад антипсихотиков в мировой психиатрии поистине произошла настоящая революция. Современные психиатрические учреждения теперь уже мало чем отличаются по своему обустройству от обычных терапевтических клиник. Многие психически больные люди, обреченные прежде на почти непрерывное пребывание в стенах психиатрических больниц, сегодня избавляются от мучительных душевных страданий, живут в обществе, учатся, трудятся, имеют семьи. Однако при неумелом использовании антипсихотики могут причинять пациентам существенный вред.

Тяжелыми последствиями подчас оборачиваются полипрагмазия и применение избыточных доз антипсихотиков. Только в руках квалифицированного специалиста антипсихотики становятся действительно полезными, высокоэффективными лекарствами. Врач должен обладать глубокими познаниями в области психиатрии, фармакологии, общей терапии, разбираться в механизмах и особенностях действия разных препаратов, уметь всесторонне оценивать состояние организма больного, видеть за клиническими проявлениями их вероятную патофизиологию, прогнозировать возможные риски терапии, осуществлять грамотный мониторинг эффективности, переносимости, безопасности лечения, а также соблюдения пациентом врачебных рекомендаций.

Психотропные средства преимущественно влияют на психические функции человека. В соответствии с рекомендациями ВОЗ одной из наиболее важных групп психотропных средств являются антипсихотики, ранее именовавшиеся нейролептиками. Именно синтез и начало использования первого нейролептика хлорпромазина явились началом истории психофармакологии в психиатрии. Появление психофармакотерапии произвело настоящую революцию в психиатрии и позволило вывести ее на широкую дорогу клинической медицины. До появления нейролептиков для лечения пациентов с психозами применялись различные лекарственные препараты с низкой антипсихотической эффективностью.

Синтез хлорпромазина и первые описания его терапевтических эффектов в 1950—1952 гг. (Лабори, Гюенар, Шерпантье) положили начало «нейролептической эре» с чередой событий, значение которых трудно переоценить. Психиатры получили возможность эффективного патогенетического (особенно при шизофрении) и симптоматического (при органических психозах, психопатиях, болезнях зависимости) воздействия на проявления психических расстройств. Это привело к резкому сокращению объема стационарной и расширению амбулаторной помощи. Создание нейролептиков способствовало появлению других классов психотропных средств (трициклические антидепрессанты) и прогрессу в области изучения этиологии и патогенеза психических заболеваний (открытие медиаторов головного мозга, создание нейротрансмиттерных гипотез патогенеза шизофрении, изучение генов, отвечающих за функционирование медиаторных систем).

Следует отметить, что первые производные фенотиазина были синтезированы еще в конце позапрошлого века и использовались на европейских мануфактурах при разработке анилиновых красителей, таких, как метиленовый синий.

Психофармакология стала развиваться стремительно, и уже в 1958 г. Пол Янсен, впоследствии лауреат Нобелевской премии, открывает новый класс антипсихотиков – производные бутирофенона. Первым антипсихотиком этого класса становится галоперидол, который уже отличался по своим характеристикам от хлорпромазина. В 1959 г. был синтезирован первый атипичный антипсихотик клозапин, который вскоре был признан более эффективным препаратом, чем типичные нейролептики. «Атипичность» препарата была связана прежде всего с отсутствием способности вызывать экстрапирамидные расстройства при высокой антипсихотической эффективности. В 2000 г. Арвид Карлссон стал лауреатом Нобелевской премии за обнаружение в 1963 г. специфической дофаминблокирующей активности нейролептиков, ответственной за развитие антипсихотического и экстрапирамидного эффектов.

Классификация антипсихотических препаратов

Типичные антипсихотики

1. Производные фенотиазина.

С алифатическим радикалом:

- хлорпромазин (аминазин);
- левомепромазин (тизерцин).

С пиперазиновым радикалом:

- этаперазин (хлорпиперазин);
- трифтазин (трифлуперазин);
- фторфеназин (модитен);
- фторфеназин деканоат (модитен-депо).

С пиперидиновым радикалом:

- перициазин (неулептил);
- тиоридазин (меллерил).

2. Производные бутирофенона:

- галоперидол;
- дроперидол.

3. Производные тioxантенов:

- хлорпротиксен (труксал);
- зуклопентиксол (клопиксол);
- флупентиксол (флюанксол).

4. Замещенные бензамиды:

- сульпирид (эглонил);
- типарид (тиапридал);
- амисульпирид (солиан).

5. Типичные нейролептики пролонгированного действия:

- клопиксол-депо;
- галоперидола деканоат;
- модитен-депо;
- флюанксол-депо.

Атипичные антипсихотики

1. Производные дибензодиазепина:

- клозапин (азалептин, лепонекс);

2. Парциальные агонисты дофаминовых рецепторов:

- арипипразол (абилифай).

3. Другие:

- оланзапин (зипрекса);
 - кветиапин (сероквель);
 - рисперидон (рисполепт);
 - палиперидон (инвега);
 - азенапин (сафрис);
 - zipразидон (зелдокс);
 - карипразин (проходит клинические испытания);
 - луразидон (проходит клинические испытания).
- ### 3. Атипичные антипсихотики пролонгированного действия:
- рисполепт-конста (рисперидон-конста);
 - ксеплион (палиперидона пальмитат);
 - оланзапин-депо (проходит клинические испытания);

Несмотря на важность химической классификации, необходимо признать, что ее практическое применение имеет определенные ограничения. В некоторых случаях клинические эффекты антипсихотических средств одной или близких по строению групп значительно различаются. Например, производные бензамида включают нейролептики с заметным антипсихотическим эффектом (сульпирид, амисульприд) и средства, практически лишенные его (метоклопрамид), препараты активирующего (сульпирид, амисульприд) и седативного действия (сультоприд).

К пиперидиновым производным фенотиазина относятся нейролептики с выраженным влиянием на двигательные функции (пипотиазин) и с очень слабым экстрапирамидным эффектом (тиоридазин). Группа дибензазепинов представлена мощнейшим нейролептиком клозапином и средством умеренного антипсихотического действия кветиапином. Часто препараты, не имеющие какого-либо сходства в химическом строении, обладают весьма похожим спектром клинических эффектов. Производным бутирофенона (галоперидол), пиперазиновым производным фенотиазина (флуфеназин) и дифенилбутилпиперидинам (пимозид) свойственно выраженное антипсихотическое и экстрапирамидное действие. На практике они взаимозаменяемы. Применение алифатических фенотиазинов (хлорпромазин), дибензодиазепинов (клозапин) и тиоксантенов (зуклопентиксол) часто сопровождается выраженным седативным эффектом и снижением артериального давления.

Механизм действия антипсихотиков

Основным объектом воздействия психотропных средств депрессантной направленности являются лимбическая система мозга, гиппокамп, гипоталамус, ретикулярная формация ствола. Нейрохимически у антипсихотиков можно выделить несколько направлений активности:

- блокада постсинаптических рецепторов дофамина, α -адренорецепторов, М-холинорецепторов, Н1-рецепторов гистамина в мозге и на периферии (хлорпромазин и др.);
- торможение освобождения медиаторов в синаптическую щель и активного захвата их пресинаптическим окончанием;
- активация обмена медиаторов за счет усиления ключевых ферментов синтеза (тирозингидроксилазы, триптофангидроксилазы, холинацетилазы) при блокированных постсинаптических рецепторах;
- повышение чувствительности постсинаптических рецепторов к действию медиатора за счет длительной блокады его рецепторов.

Существуют два основных типа нейронов, которые осуществляют взаимодействие между аксональными проекциями дофаминергических терминалей и нейронами пептидергической природы. Одна популяция проекций идет в энторедункулярное ядро и сетчатую часть черной субстанции (нигростриатные проекции) и вырабатывает субстанцию Р и динарфин. Другая часть проекций идет во внешний сегмент бледного шара (стриопаллидарные), и они содержат энкефалин. Нигростриатные нейроны вырабатывают преимущественно D1-рецепторы, которые опосредуют стимулирующие эффекты дофамина на экспрессию субстанции Р и динарфина, а стрипаллидарные нейроны вырабатывают главным образом D2-рецепторы, тормозя выработку препроэнкефалина А.

В настоящее время показано, что коэкспрессия D1- и D2-рецепторов встречается лишь в небольшой части нейронов, сегрегирующих D1- и D2-рецепторы. Одновременно существуют многочисленные доказательства синергичного взаимодействия D1- и D2-рецепторов, подтвержденные молекулярными, электрофизиологическими и поведенческими исследованиями. Притом опосредованное D2-рецепторами подавление активности стрипаллидарных нейронов может оказывать тоническое устойчивое тормозящее влияние на энкефалин- или ГАМК-ергические нигростриатные нейроны.

Синергизм D1- и D2-рецепторов проявляется и на уровне отдельных клеток, что показано исследованиями *in vitro*. В этом случае синергизм D1- и D2-рецепторов может проявляться на одних и тех же нейронах. Более того, на одних и тех же нейронах могут экспрессироваться D1/D3/D4- или D2/D5-рецепторы. В подтверждение этой гипотезы показано, что в мозге приматов D5-рецептор экспрессируется большими звездчатыми (spiny) нейронами в полосатом теле, известными как холинергические интернейроны, экспрессирующие D2-рецептор. Также выявлено, что D1- и D3-рецепторы могут быть локализованы в гранулярных клетках островков Calleja, некоторых средних звездчатых нейронах прилегающего ядра и в вентральной части полосатого тела, что предполагает возможность синергизма D1- и D2-рецепторов на отдельных нейронах в этих областях мозга в пропорции, подобной нейронам, вырабатывающим субстанцию Р и динарфин.

Основной концепцией, стимулирующей развитие исследования дофаминергической передачи, явилась дофаминовая концепция шизофрении. Основанием для ее разработки стали данные, что селективная блокада рецепторов к дофамину купирует многие болезненные проявления, характерные для шизофрении, что фенамин обостряет или вызывает искусственные психотические шизофреноподобные симптомы (эйфорию, слуховые галлюцинации, акатизию), что лечение типичными антипсихотиками шизофрении приводит к развитию характерных экстрапирамидных расстройств (мышечная ригидность, акатизия, поздняя дискинезия). Было сделано предположение, что антипсихотический эффект антипсихотиков обусловлен их влиянием на мезокортиколимбическую дофаминергическую систему мозга, а экстрапирамидные расстройства связаны с блокадой преимущественно D2-рецепторов полосатого тела.

Убедительно доказанная высокая гомология многих рецепторов к дофамину и появление атипичных антипсихотиков, таких как сульпирид и клозапин, действующих преимущественно на D3- и D4-рецепторы, соответственно, позволили предположить, что антипсихотическое действие антипсихотиков реализуется в основном через эти два подтипа рецепторов к дофамину (D3 и D4), тогда как побочные эффекты связаны с блокадой D2-рецепторов.

Фармакологические свойства антипсихотических препаратов

Антипсихотические препараты вызывают несколько видов фармакологической активности:

- нейролептический эффект, который проявляется вялостью, апатией, психической заторможенностью, сонливостью, ослаблением побуждений, инициативы, потерей интереса к окружающему, резкой двигательной заторможенностью, устранением психомоторного возбуждения (хлорпромазин);
- антипсихотический эффект, проявляющийся устранением психотических симптомов, таких, как галлюцинации, бред, кататонии и др., а также сглаживанием эмоционального дефицита и гипобулии (галоперидол);
- экстрапирамидные двигательные расстройства по типу паркинсонизма, нарастающие по ходу терапии (типичные антипсихотики);
- вегетотропный эффект, проявляющийся угнетением разнообразных вегетативных реакций, включая противорвотное и противоикотное действие, гипотермию, снижение АД вплоть до коллапса, устранение пилороспазма (хлорпромазин);
- миорелаксирующий эффект, проявляющийся снижением мышечного тонуса и моторной активности (хлорпромазин);
- способность потенцировать действие средств для наркоза, анальгетиков, снотворных, что используется для премедикации и проведения оперативных вмешательств (дроперидол)

В основе нейролептического действия антипсихотиков лежит блокада α -адренорецепторов, М-холинорецепторов и рецепторов гистамина. Антипсихотический эффект обусловлен блокадой рецепторов дофамина и серотонина. Вегетотропное действие препаратов связано с обоими видами воздействия нейролептиков на вышеуказанные типы рецепторов: если это снижение АД, речь идет об α -адреноблокирующем действии, если противорвотное – о дофаминолитическом действии, если о снятии пилороспазма – о М-холинолитической активности.

В процессе выбора антипсихотической терапии важно четко сформулировать задачи предполагаемого вмешательства: купирование острого состояния или поддерживающая, противорецидивная терапия, короткое симптоматическое лечение или предполагается длительный прием антипсихотика для сдерживания прогрессирования заболевания, купирование продуктивных расстройств или воздействие на дефицитарные симптомы.

Кроме того, выбор препарата и необходимые дозы антипсихотика в каждом конкретном случае зависят от многих факторов, главными из которых являются собственно психическое состояние пациента, диагноз, текущий этап заболевания, характер течения заболевания, данные об эффективности антипсихотической терапии в прошлом, наличие сопутствующей патологии, возраст и пол пациента, социальный статус и уровень социального функционирования, и даже будет зависеть от того в каких условиях (амбулаторных или стационарных) планируется проведение терапии. Вышеперечисленные факторы необходимо учесть для четкой оценки баланса пользы/риска для пациента от планируемого лечения.

Таким образом, при выборе антипсихотика целесообразно использовать следующий алгоритм. Прежде всего, необходимо выделить основной синдром и определить заболевание, что позволит правильно сформулировать задачи терапии. Если пациент ранее уже получал антипсихотики, то необходимо выяснить, какие именно препараты и в каких дозах были эффективны в прошлом, а какие пациентом плохо переносятся. Далее необходимо оценить характер сопутствующей патологии, которая в ряде случаев может в значительной мере повлиять на лечебную тактику (например, наличие сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета или лейкоцитопении). Такие демографические показатели, как возраст и пол пациента, необходимо учитывать при выборе дозировки препарата. Как правило, дозы препаратов, назначаемые детям, пожилым пациентам и женщинам, меньше, чем дозы, необходимые взрослым пациентам мужского пола. Оценка социального статуса также важна, например, будет ли пациент иметь возможность приобретать дорогостоящий препарат, или будет ли предписанное лечение мешать социальному функционированию пациента. Если планируется терапия острого состояния в амбулаторных условиях, то доза антипсихотика должна подбираться с особой тщательностью для минимизации рисков развития побочных явлений и при этом быть эффективной для купирования острого состояния.

При терапии антипсихотиками важным принципом является монотерапия, поскольку побочные эффекты и осложнения при комбинациях антипсихотиков суммируются и потенцируются. При отсутствии лекарственного анамнеза у пациента первая доза должна быть минимальной терапевтической. При хорошей переносимости и недостаточной эффективности дозу увеличивают до средней через неделю. Если состояние пациента требует неотложной помощи, например в связи с выраженным возбуждением, то доза антипсихотика или антипсихотиков должна быть больше. Однако после купирования ургентного состояния дозы, по возможности, должны быть снижены до средних терапевтических.

Выводы

Таким образом, можно сделать вывод, что до появления и широкого распространения антипсихотических препаратов в предшествующие 50–70 лет, стандартное лечение психиатрических пациентов заключалось в обеспечении им безопасной и благоприятной среды в больницах для длительного их проживания. Появление в 50-х годах XX века первого антипсихотического препарата хлорпромазина (аминазина) явилось революцией в психофармакотерапии шизофрении, при том, что и до настоящего момента эта группа медикаментов остается основным средством для лечения болезни.

По химической (пространственной) структуре антипсихотические препараты могут быть разделены на шесть больших групп (фенотиазиновые и другие трициклические производные; бутирофеноны; тиоксантены; замещенные бензамиды; производные бензодиазепа или бензотиазепа; производные индола или диона).

Механизм действия антипсихотиков связан с прямым блокированием рецепторов дофамина.

Антипсихотические препараты вызывают несколько видов фармакологической активности: нейролептический эффект, антипсихотический эффект, экстрапирамидные двигательные расстройства по типу паркинсонизма, вегетотропный эффект, миорелаксирующий эффект, а также способность потенцировать действие средств для наркоза, анальгетиков, снотворных, что используется для премедикации и проведения оперативных вмешательств.

При выборе антипсихотика целесообразно использовать следующий алгоритм: выделить основной синдром и определить заболевание, если пациент ранее уже получал антипсихотики, то необходимо выяснить, какие именно препараты и в каких дозах были эффективны в прошлом, а какие пациентом плохо переносятся. Далее необходимо оценить характер сопутствующей патологии, которая в ряде случаев может в значительной мере повлиять на лечебную тактику.

Список литературы

- 1) Психиатрия : национальное руководство : краткое издание / гл. ред. Ю. А. Александровский, Н. Г. Незнанов. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 768 с.
- 2) История психиатрии. Ю. В. Каннабих. — Москва : Издательство Юрайт, 2019. — 384 с.
- 3) Психиатрия. Основы клинической психопатологии : учеб. для студентов мед. вузов / Б. Д. Цыганков, С. А. Овсянников. — 3-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 384 с.
- 4) Голенков Андрей Васильевич, Илехметова Татьяна Александровна, Павлова Кристина Владимировна, Петрова Александра Дмитриевна Применение антипсихотических средств в разных странах мира: обзор литературы // Acta Medica Eurasica. 2020. №2.
- 5) Бибекова Ж.Б., Стрельцов Е.А., Макачук А.С. Применение антипсихотиков длительного действия при шизофрении // Медицинский вестник Юга России. 2020. №1.
- 6) Данилов Д.С. Классификация антипсихотических средств и их значение для выбора терапии шизофрении (к 60-летию появления нейролептиков). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011.
- 7) Антипсихотики (фармакология и клиническое применение) : учебное пособие. – СПб. : Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014. – 40 с.

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра Техническая и медицинская кибернетика
(наименование кафедры)

Рецензия д-ра кафедры д-м.н. Бердубская М.А.
(ФИО, ученая степень, должность рецензента)

на реферат ординатора 2 года обучения по специальности «Техническая кибернетика»
Иванова Юлия Васильевна
(ФИО ординатора)

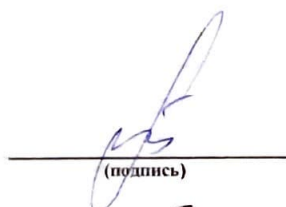
Тема реферата «Аннотационные материалы»

Основные оценочные критерии

№	Оценочный критерий	положительный/отрицательный
1.	Структурированность	+
2.	Актуальность	+
3.	Соответствие текста реферата его теме	+
4.	Владение терминологией	+
5.	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6.	Логичность доказательной базы	+
7.	Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8.	Источники литературы (не старше 5 лет)	4/5
9.	Наличие общего вывода по теме	+
10.	Итоговая оценка (оценка по пятибалльной шкале)	отлично

Дата: « 12 » 12 20 23 год

Подпись рецензента


(подпись)

Бердубская М.А.
(ФИО рецензента)

Подпись ординатора


(подпись)

Иванова Юлия Васильевна
(ФИО ординатора)