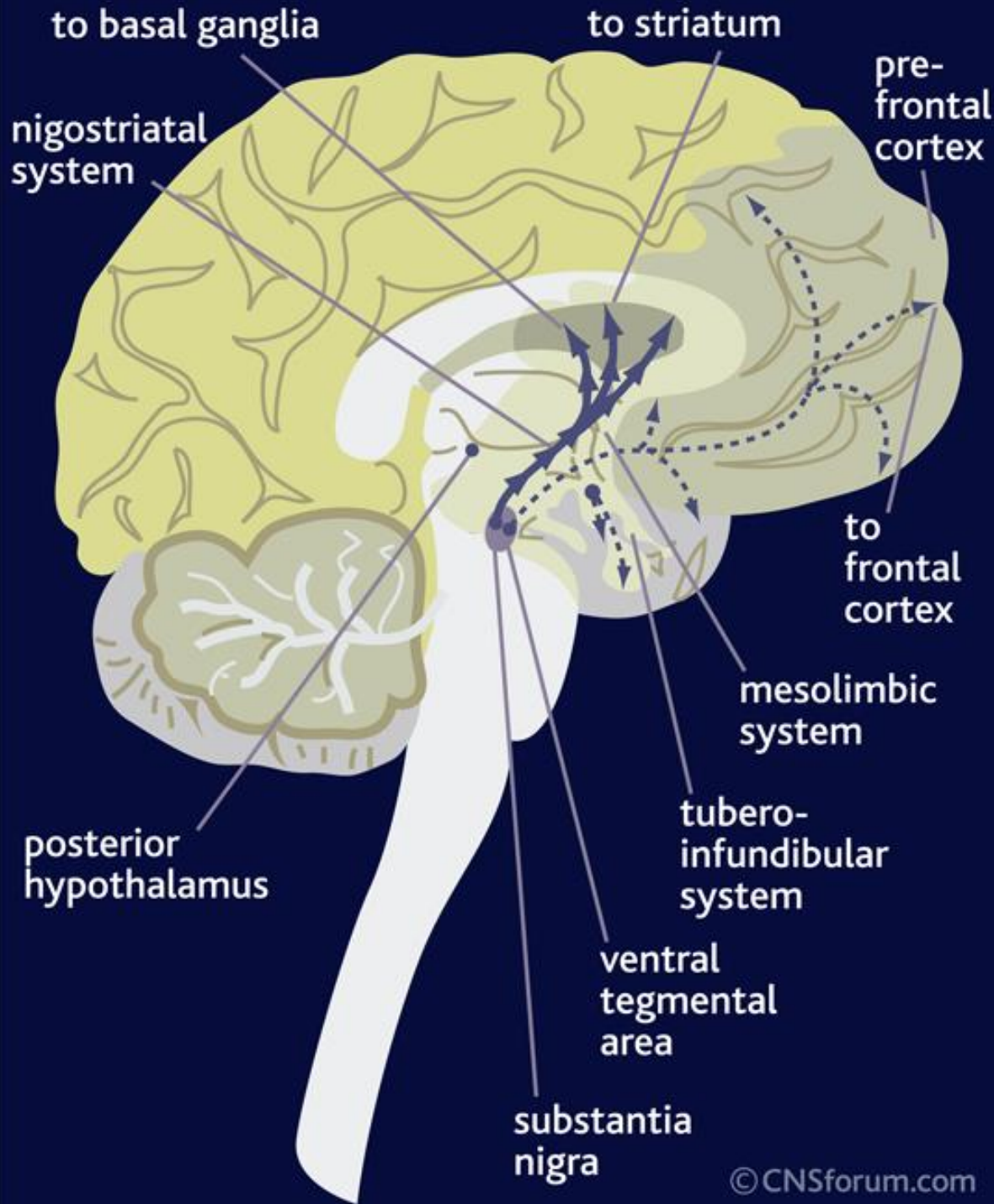




*Dariusz Pawlak*

# **Leki neuroleptyczne**

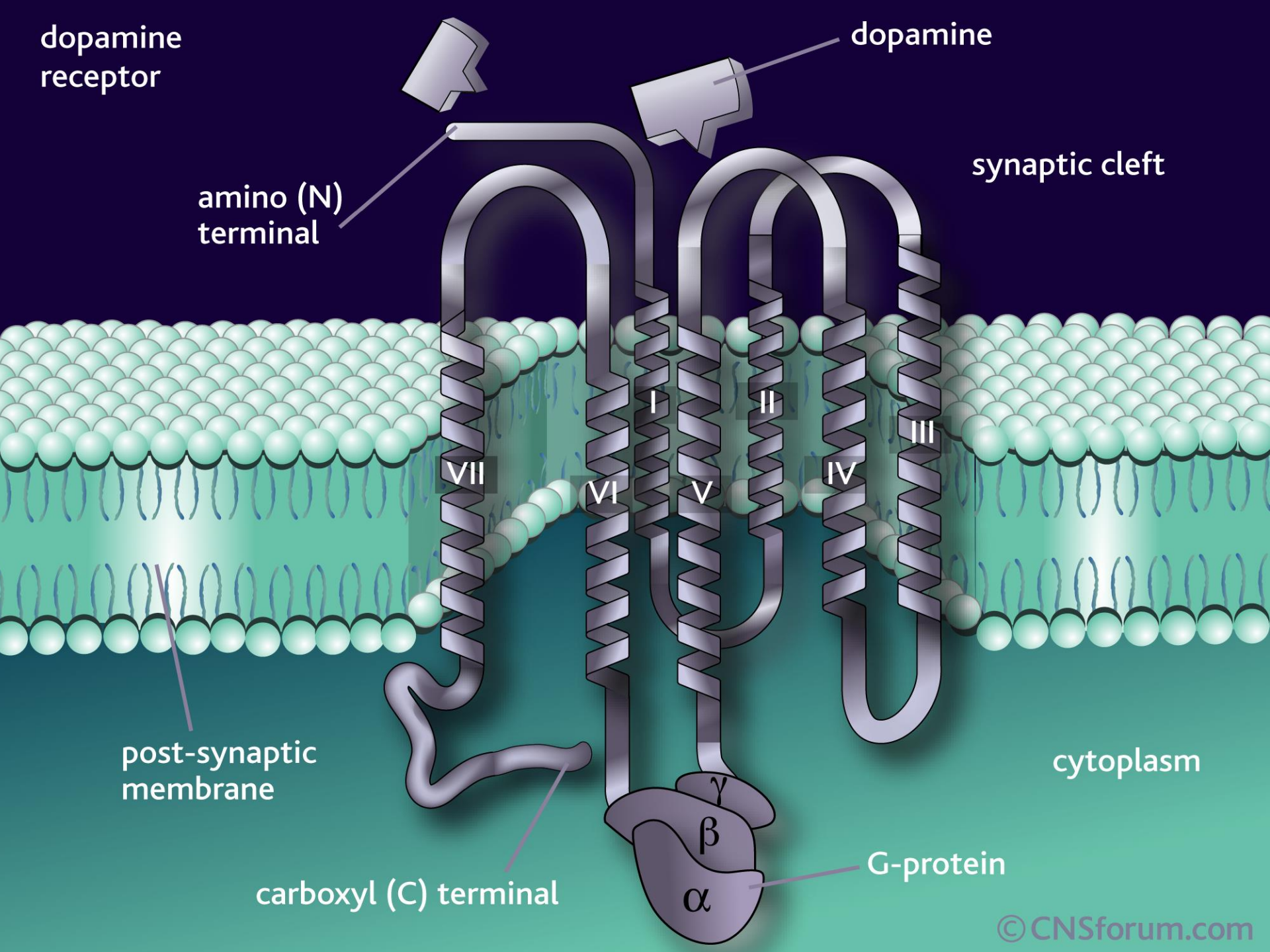


# neuroleptyki

## leki przeciwpsychotyczne

- tłumią stany pobudzenia psychoruchowego
- zmniejszają napięcia afektywne, lęk
- redukują postrzeganie złudzeniowe
- działają uspokajająco
- tłumią objawy wegetatywne





# receptory dopaminergiczne



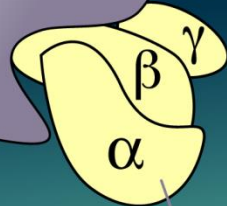
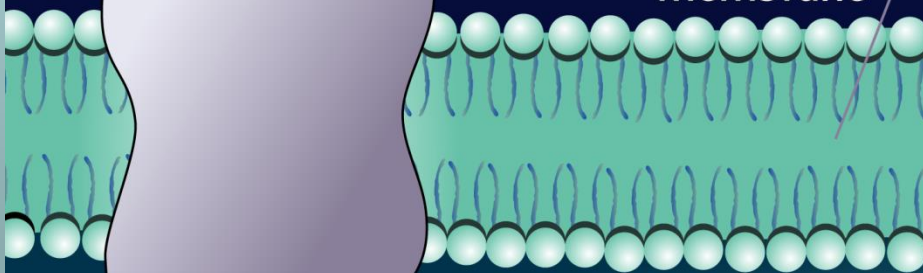
dopamine  
D1, D5 receptor

synaptic  
cleft



dopamine

post-synaptic  
membrane



cytoplasm

stimulatory G-protein

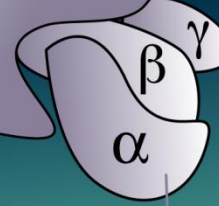
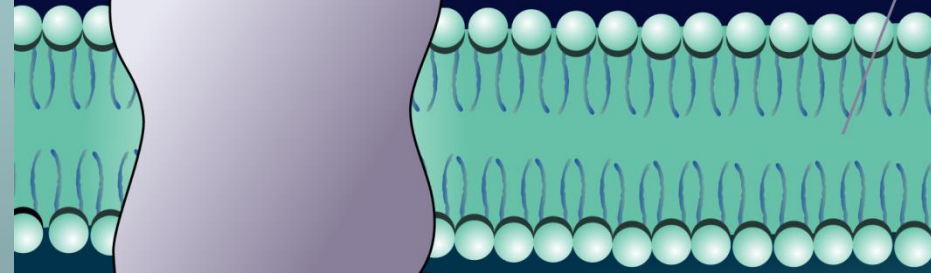
dopamine  
D2, D3, D4 receptor

synaptic  
cleft



dopamine

post-synaptic  
membrane

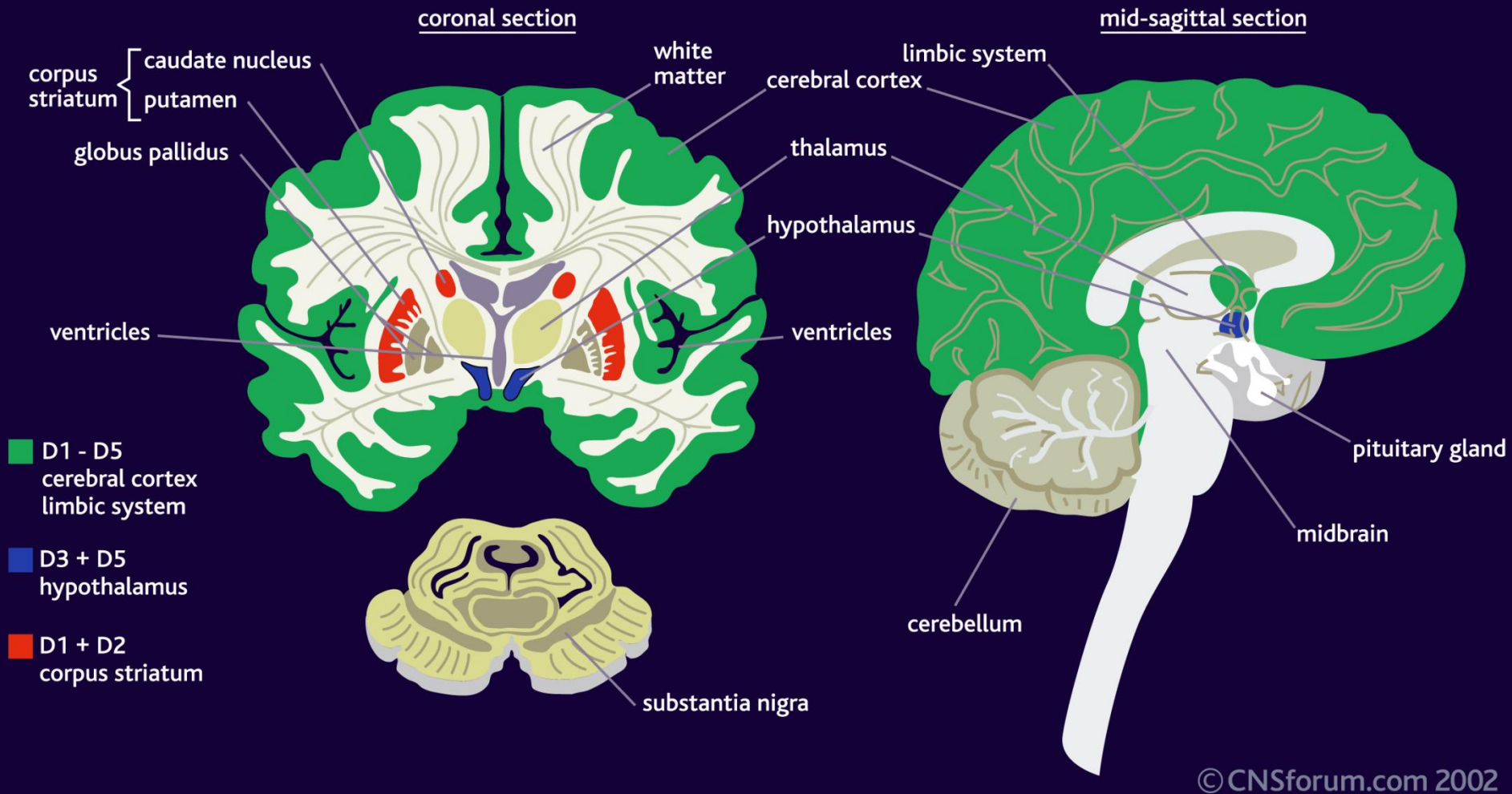


cytoplasm

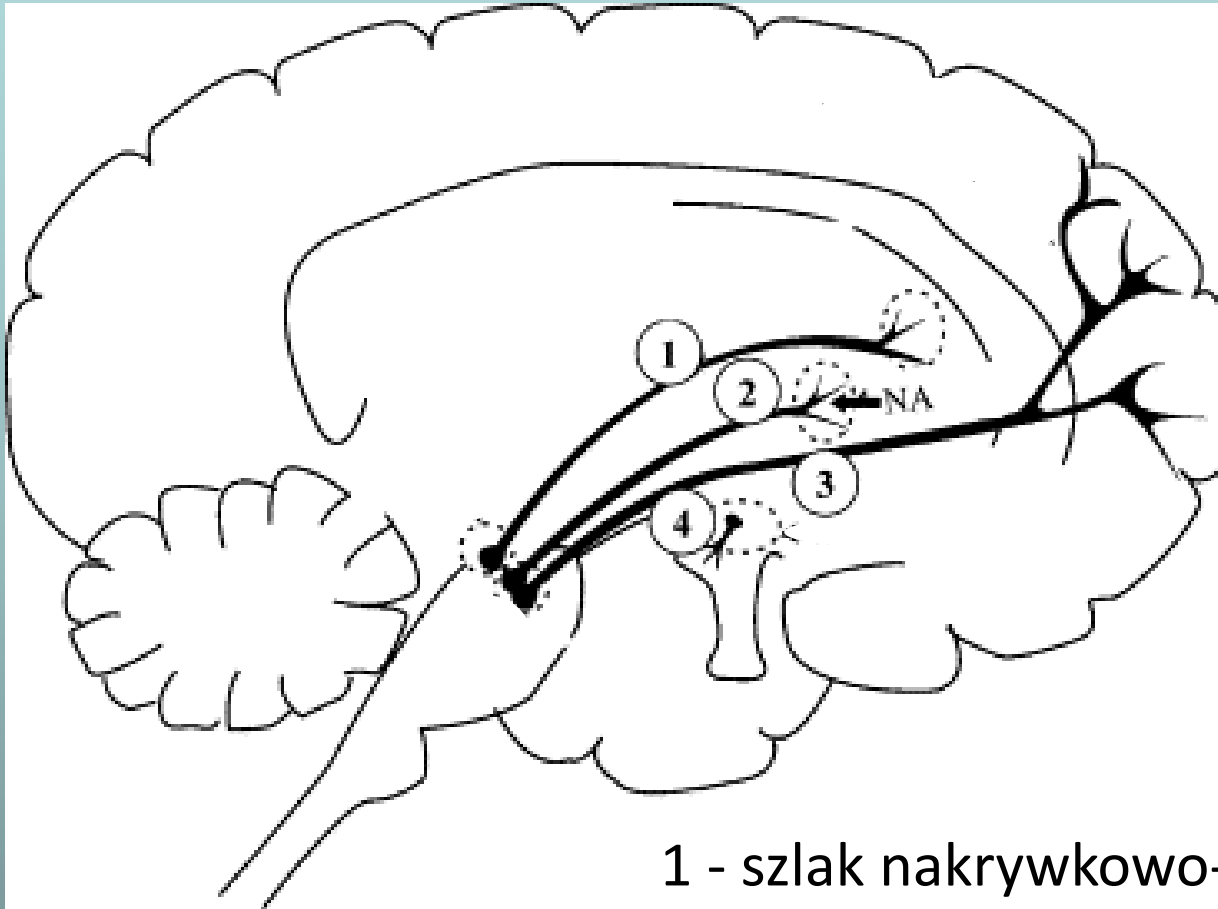
inhibitory G-protein



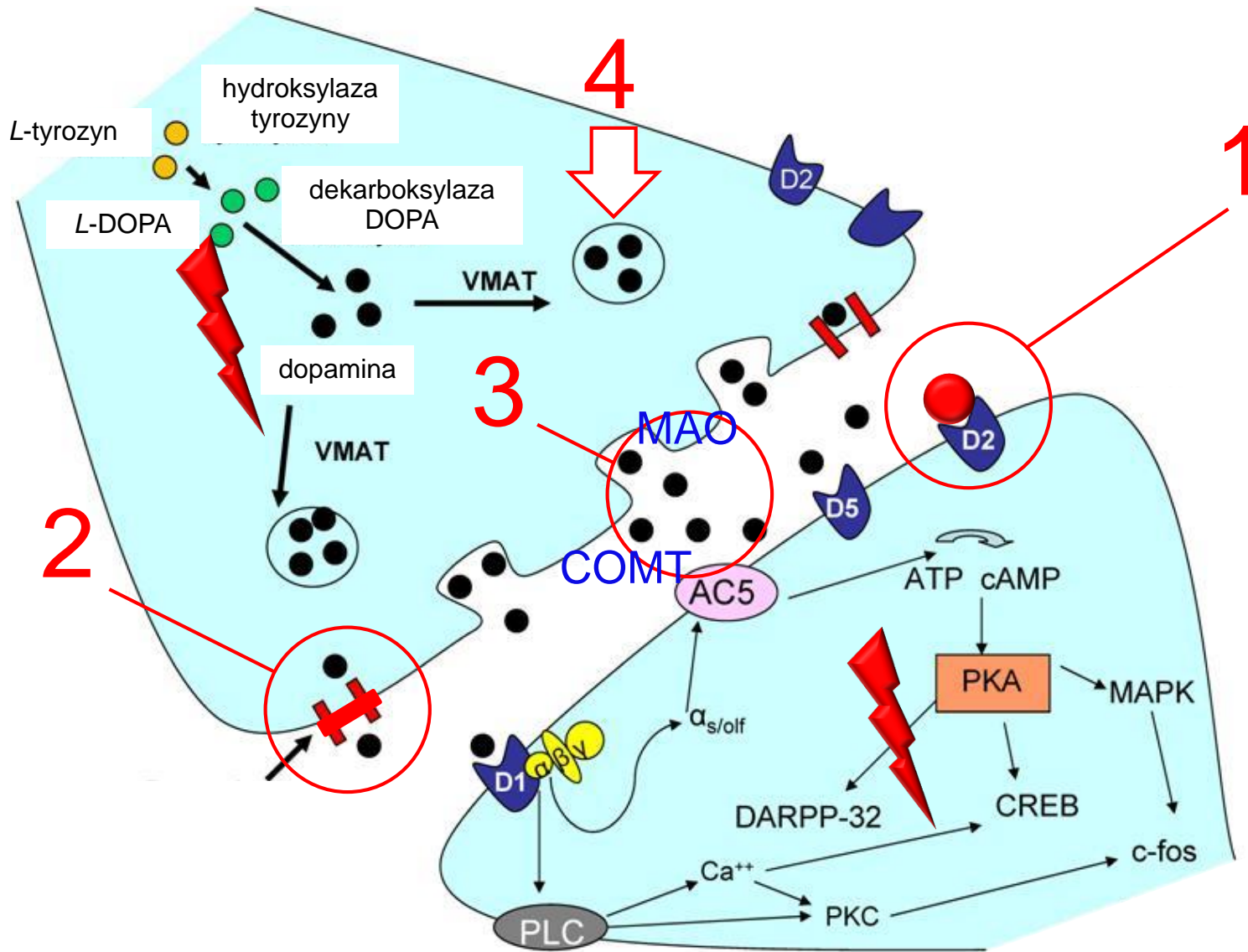
# mózgowe rozmieszczenie receptorów dopaminowych (D1-D5)



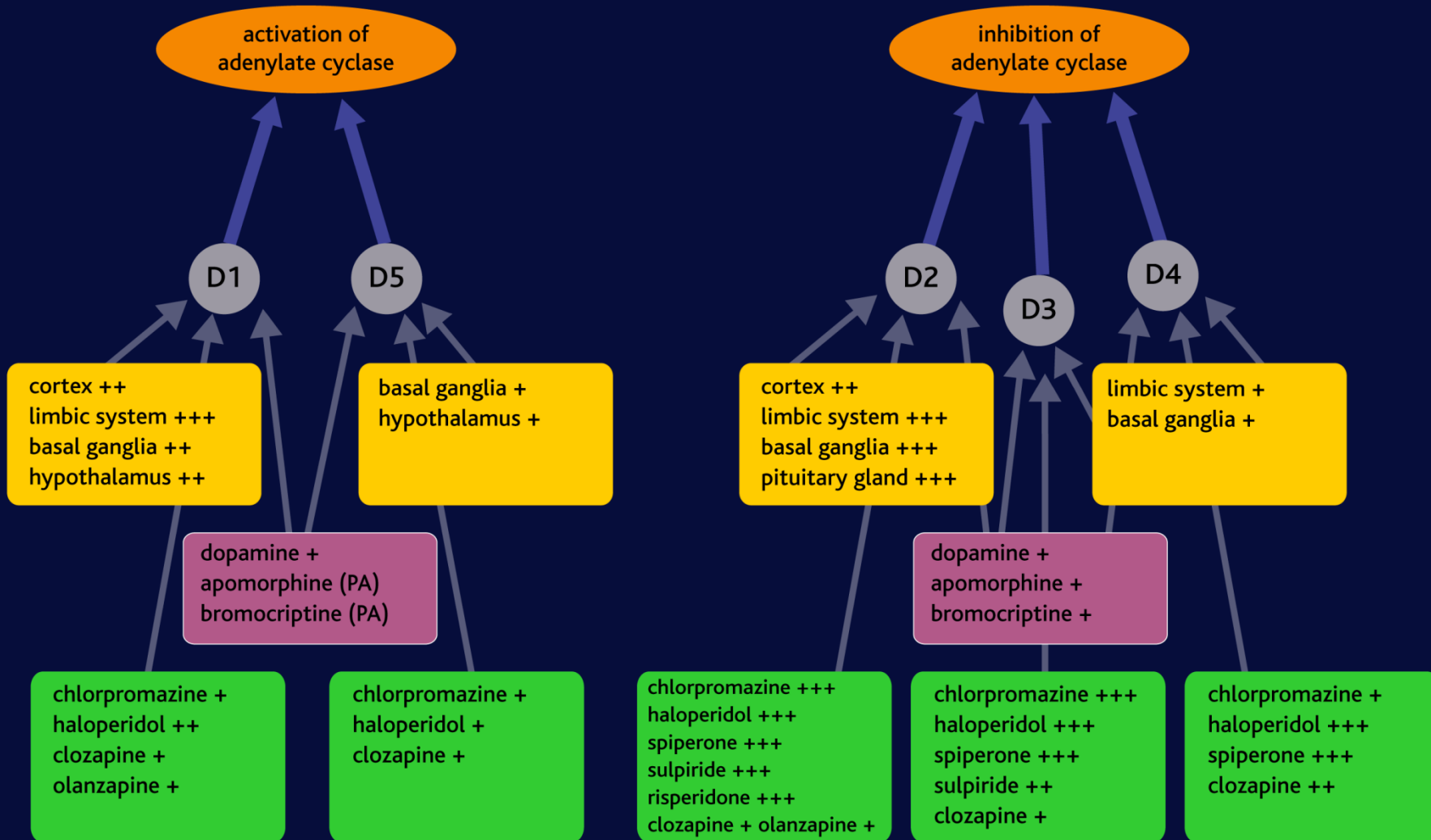
# szlaki dopaminergiczne



- 1 - szlak nakrywkowo-mezolimbiczny
- 2 - szlak nakrywkowo-mezokortyczny
- 3 - szlak nigrostriatalny
- 4 - szlak tuberoinfundibularny



# receptory dopaminergiczne (lokalizacja – agonista – antagonist)



■ dopamine receptor subtype

■ 2nd messenger effect

■ distribution

■ low potency agonists (PA = partial agonist)

■ antagonists



# zastosowanie leków neuroleptycznych (przeciwpsychotycznych)

- stany maniakalne
- psychoza cyklofreniczne (depresja + mania)
- powikłania psychotyczne chorób somatycznych
- starcze stany pobudzenia
- objawy abstynencji w toksykomanii
- objawowe leczenie wymiotów, czkawki
- przygotowanie do znieczulenia ogólnego



# „dylemat” blokowania receptorów D2 we wszystkich szlakach dopaminergicznych

zmniejszyć aktywność DA w szlaku mezolimbicznym w celu leczenia objawów pozytywnych psychozy

zwiększyć aktywność DA w szlaku mezokortykalnym w celu leczenia objawów negatywnych i poznawczych

pozostawić aktywność DA na niezmiennym poziomie w szlakach nigrostriatalnym, aby uniknąć wystąpienia działań niepożądanych

# zjawisko neuroleptyzacji

blokada  
receptora D2



osłabienie/eliminacja  
objawów psychozy



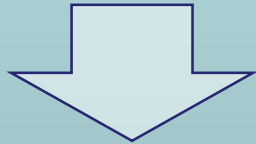
hamowanie  
objawów  
pozytywnych

blokowanie  
mechanizmów  
nagrody

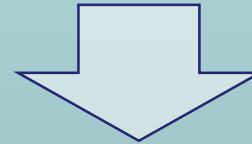


Pacjent staje się apatyczny, nie może odczuwać przyjemności, brak mu motywacji, zmniejsza się zainteresowanie i przyjemność płynąca z kontaktów społecznych

# leki przeciwpsychotyczne



**klasyczne (KLP)**

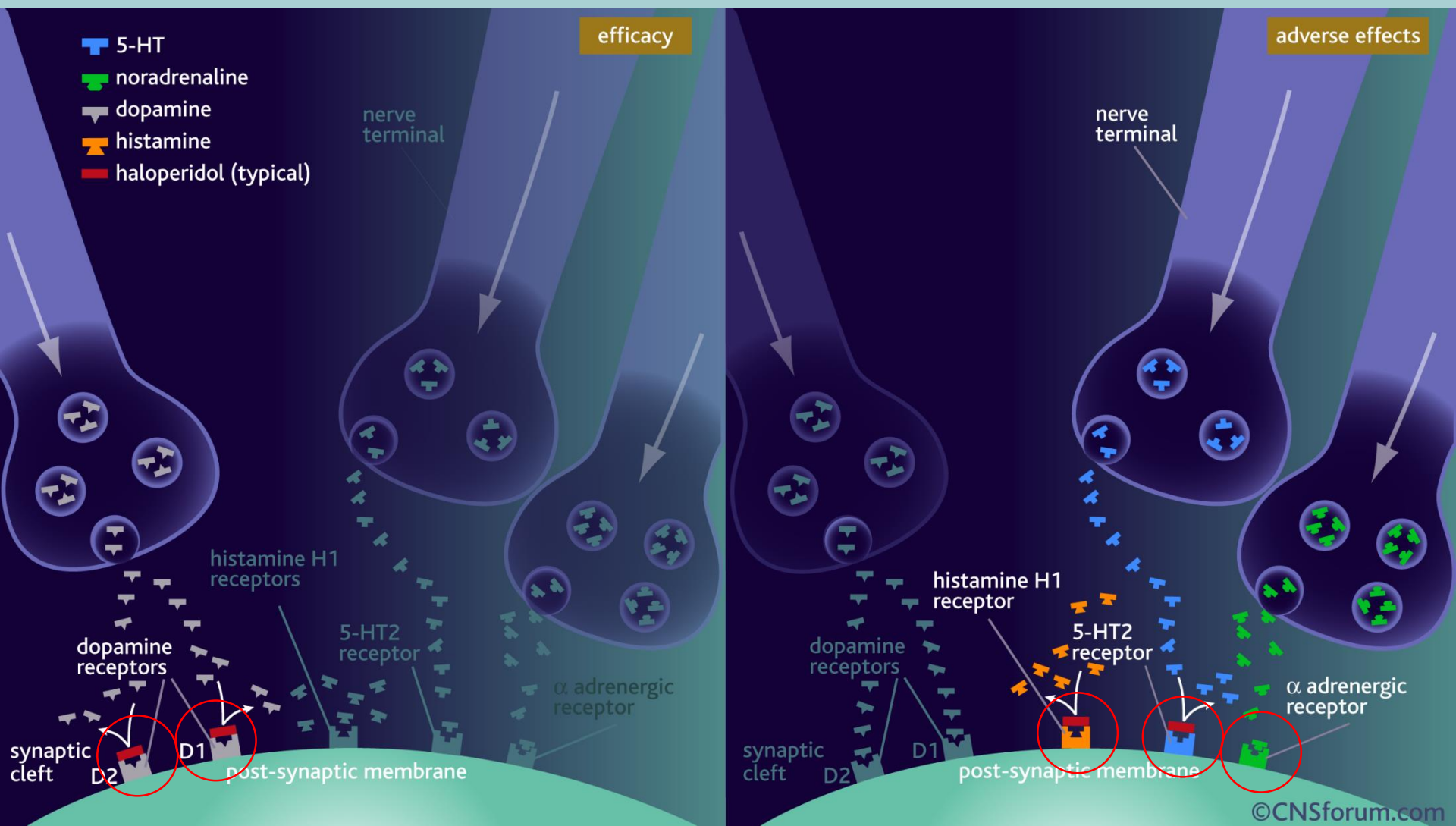


**atypowe (ALP)**



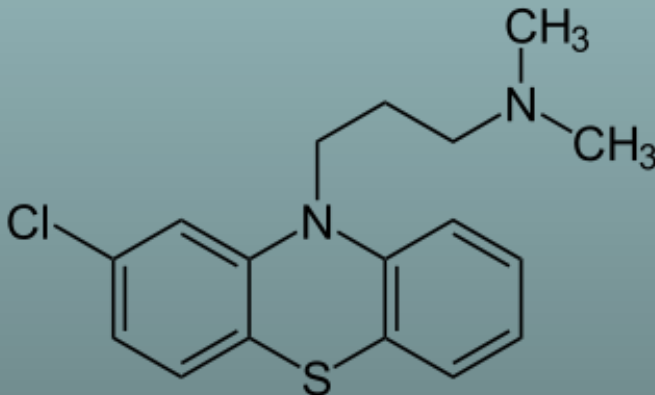


# klasyczne leki przeciwpsychotyczne (KLP – I generacja)



# klasyczne leki przeciwpsychotyczne (KLP – I generacja)

- chlorpromazyna – *Fenactil*
- haloperidol – *Haloperidol*
- flupentiksol – *Fluanksol*
- zuklopentiksol - *Clopixol*



# klasyczne leki przeciwpsychotyczne (KLP)

- leki przeciwpsychotyczne I generacji
- cecha charakterystyczna – antagonizm wobec receptorów D2
- działanie terapeutyczne – blokada receptorów D2 przede wszystkim w obrębie mezolimbicznego szlaku dopaminergicznego
- blokada receptorów D2 w innej mózgowej lokalizacji odpowiada za większość działań niepożądanych
- brak możliwości selektywnej blokady receptorów D2 w określonych obszarach mózgu

# klasyczne leki przeciwpsychotyczne



blokada

receptor dopaminowy D2



muskarynowy receptor  
cholinergiczny M1



receptor histaminowy H1



receptor  $\alpha_1$ -adrenergiczny



# **blokada receptora muskarynowego M1**

*(działania niepożądane)*

- suchość w ustach
- zamazane widzenie
- tachykardia
- zaparcia
- otępienie

# **blokada receptora histaminowego H1**

*(działania niepożądane)*

- przyrost masy ciała (*wzrost łaknienia*)
- sedacja

# **blokada receptora $\alpha_1$ -adrenergicznego**

*(działania niepożądane)*

- ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego krwi
- zawroty głowy
- senność

## **zaburzenia ze strony układu pozapiramidowego**

*(działania niepożądane)*

- wczesne dyskinezy *(nieskoordynowane i niezależne od woli ruchy kończyn lub całego ciała, wyginanie i prężenie, mimowolne ruchy warg)*
- wywołany neuroleptykami zespół Parkinsonowski
- akatyzje *(pobudzenia ruchowego - przymusu bycia w ciągłym ruchu)*
- późne dyskinezy

# zaburzenia hormonalne

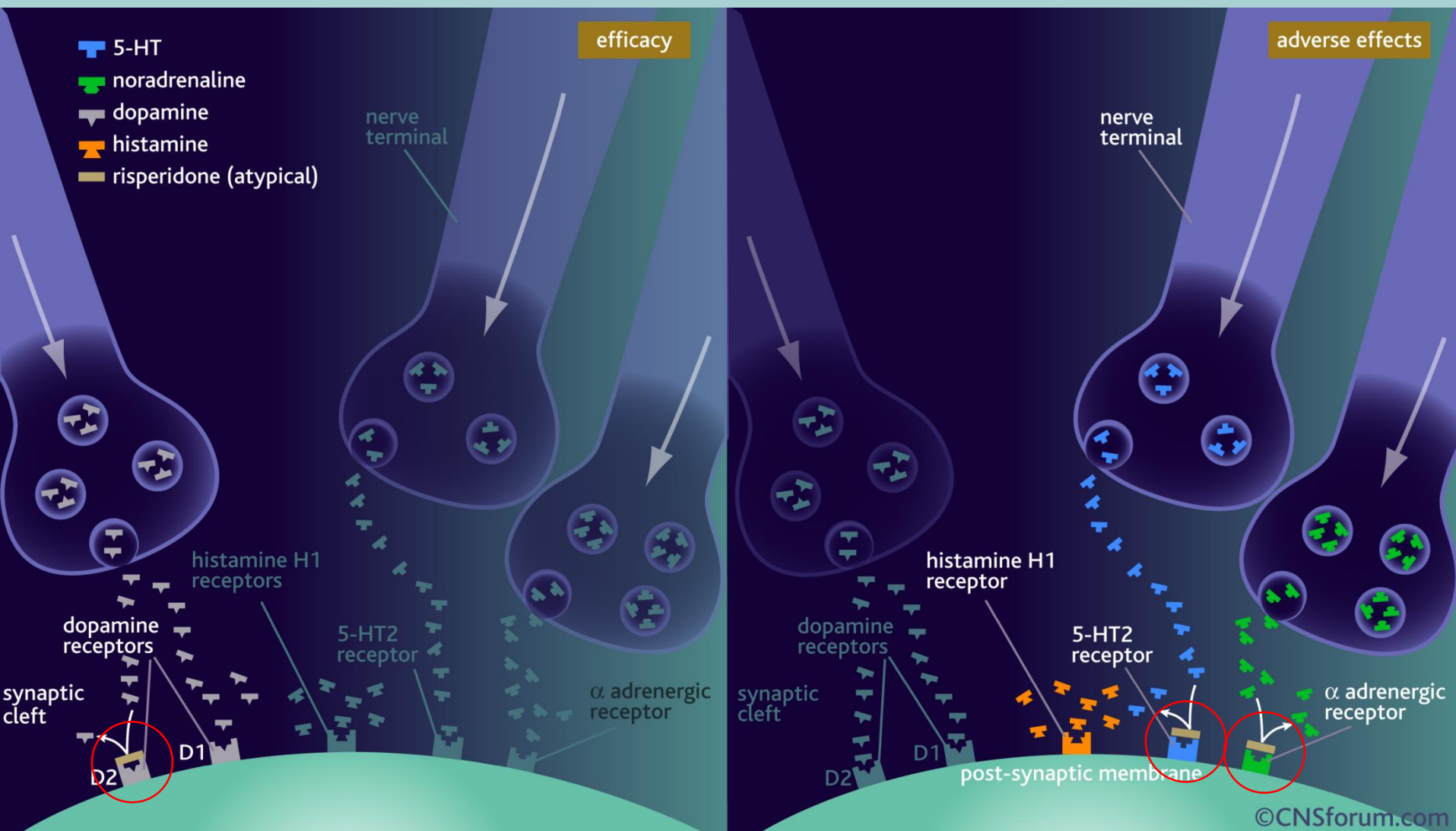
*(działania niepożądane)*

- hiperprolaktynemia
- brak miesiączki
- ginekomastia
- spadek libido
- impotencja

## **złośliwy zespół poneuroleptyczny (1%)**

- śmiertelność ok. 20%
- ciężkie zaburzenia pozapiramidowe (sztywność mięśniowa, osłupienie)
- zaburzenia świadomości
- zaburzenia układu krążenia (tachykardia, wzrost ciśnienia tętniczego krwi)
- wysoka gorączka

# atypowe leki przeciwpsychotyczne (ALP – II generacja)





# atypowe leki przeciwpsychotyczne



antagoniści receptora serotoninowego  
5-HT<sub>2A</sub> i dopaminowego (SDA)



antagoniści receptora dopaminowego  
D2 o szybkiej dysocjacji

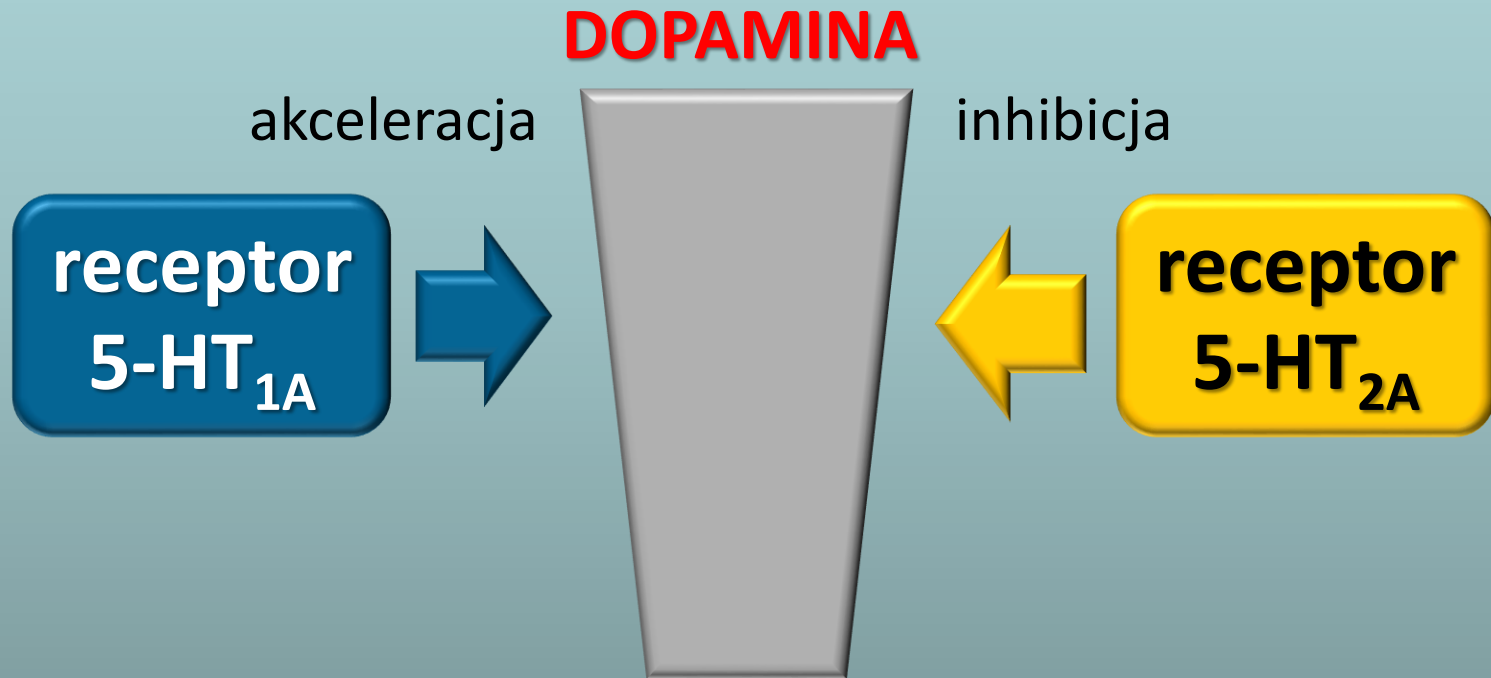


częściowi agoniści receptora  
dopaminowego D2 (*DPA-D2 partial agonists*)



częściowi agoniści receptora serotoniny  
(*SPA-serotonin partial agonists*)

# udział receptorów serotoninowych (5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>2A</sub>) w transmisji dopaminergicznej



modulacja uwalniania dopaminy na poziomie neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej pnia mózgu oraz na poziomie zakończeń aksonalnych w jądrach podstawy

# atypowe leki przeciwpsychotyczne

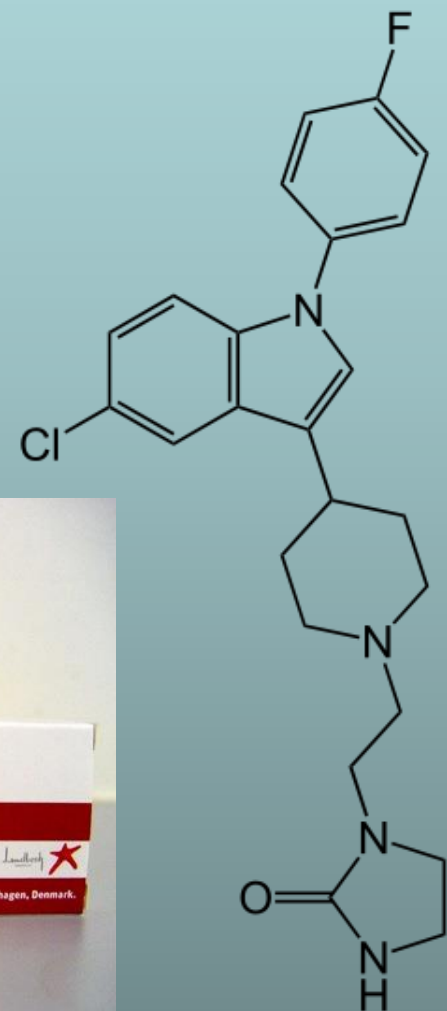
## antagoniści receptora serotoninowego i dopaminowego (SDA)

- antagonizm wobec receptorów 5-HT<sub>2A</sub> jest cechą charakterystyczną ALP
- antagoniści receptora 5-HT<sub>2A</sub> stymulują uwalnianie dopaminy
- działanie to może powodować uwalnianie dopaminy w określonych obszarach mózgu (*szlaki nigrostriatalny*), co z kolei tłumaczy atypowe właściwości tych leków (*korzystny wpływ na objawy poznawcze i negatywne*)
- antagonizm receptora 5-HT<sub>2A</sub> zmniejsza prolaktynemię

# atypowe leki przeciwpsychotyczne

antagoniści receptora serotoninowego i dopaminowego (SDA)

- klozapina
- risperidon
- olanzapina
- kwetiapina
- ziprasidon
- sertindol



sertindol

# atypowe leki przeciwpsychotyczne

## antagoniści receptora dopaminowego D2 o szybkiej dysocjacji

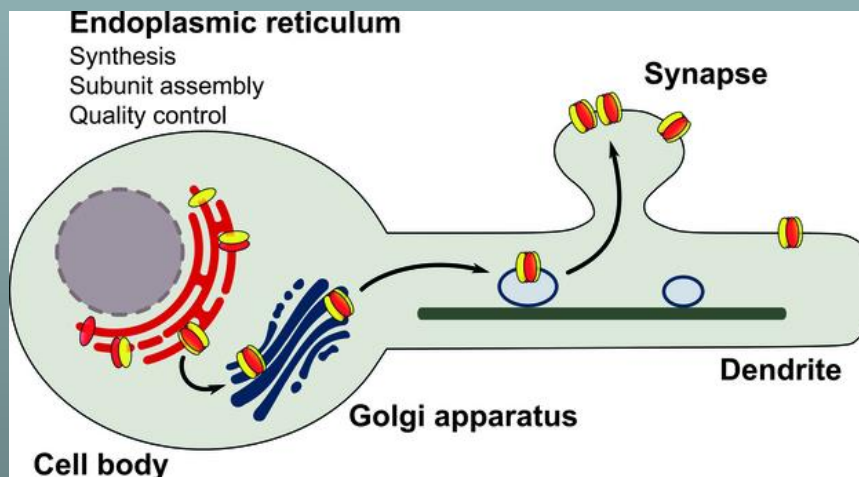
- szybka dysocjacja wobec receptora dopaminowego D2 jest **drugą** charakterystyczną cechą ALP
- „uderz” i „odskocz”
- silne działanie przeciwpsychotyczne bez działań pozapiramidowych
- szybsza dysocjacja oznacza generalnie mniejszą siłę działania (*konieczność większej dawki leku*)
- **klozapina** czy **kwetiapina** szybciej dysocjują od receptora D2 niż leki o większej sile działania - **risperidon**
- pomiędzy nimi znajdują się leki o pośrednim efekcie - **olanzapina**
- efekt ten koreluje ze zdolnościami leku w obrębie grupy ALP do wywoływania ruchowych działań niepożądanych oraz odróżnia te leki od KLP



# atypowe leki przeciwpsychotyczne

antagoniści receptora dopaminowego D2 z komponentą  
agonistyczną (częściowi agonisti receptora D2)

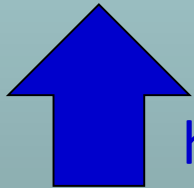
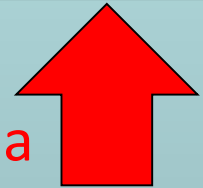
- częściowy agonizm wobec receptora dopaminowego D2 jest kolejną (*trzecią*) cechą ALP
- leki te stabilizują neuroprzekaznictwo dopaminergiczne w stanie pomiędzy „cichym” antagonizmem i „pełnym” pobudzeniem



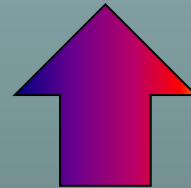
# spektrum neuroprzeżyźnictwa dopaminergicznego



dopamina



haloperidol

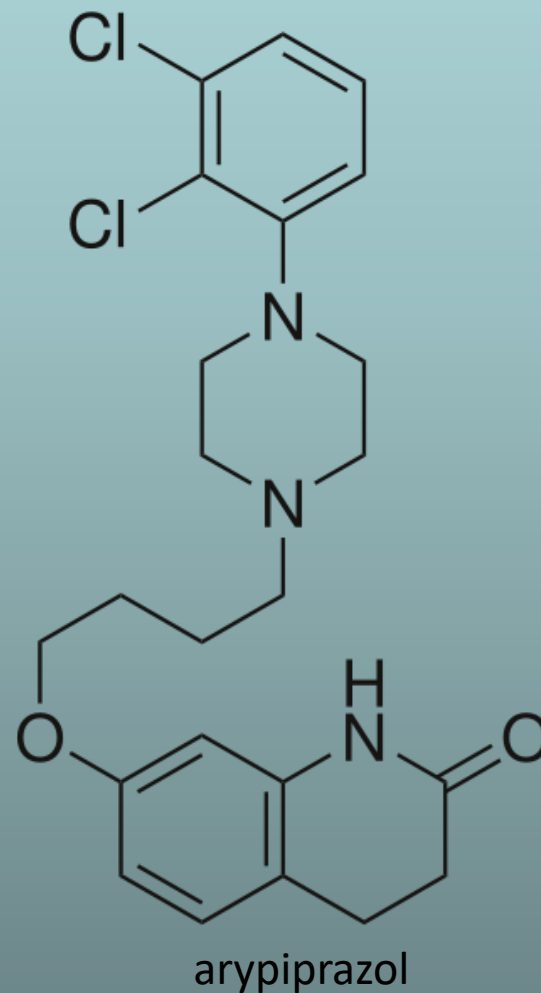


arypiprozol

# atypowe leki przeciwpsychotyczne

antagoniści receptora dopaminowego D2 z komponentą  
agonistyczną (częściowi agoniści receptora D2)

- aripiprazol
- amisulpryd
- sulpiryd (*w małych dawkach*)



# atypowe leki przeciwpsychotyczne

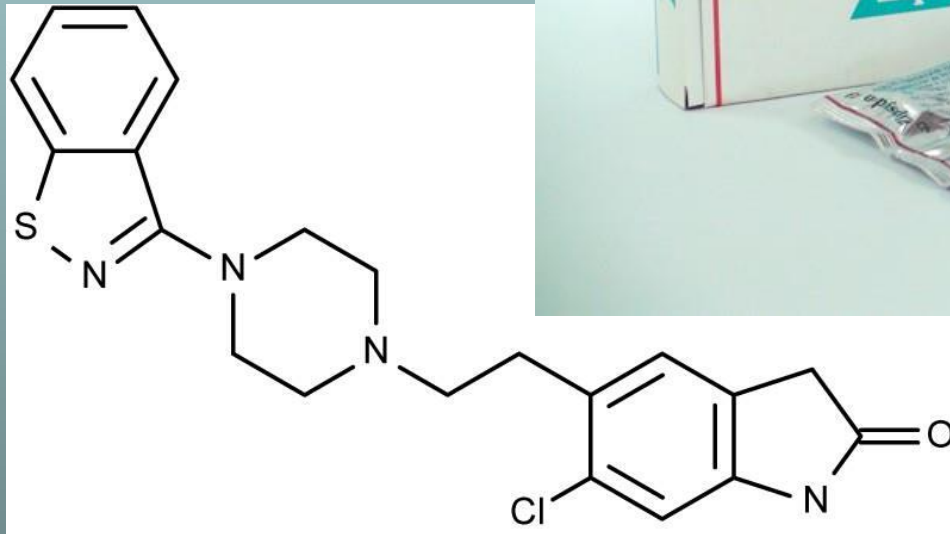
## częściowi agoniści receptora serotoninowego 5-HT<sub>1A</sub> (SPA)

- **częściowy agonizm** w stosunku do receptora serotoninowego 5HT<sub>1A</sub> jest **(czwartą)** cechą charakterystyczną ALP
- działanie to może **nasilać uwalnianie dopaminy**, co może przynieść poprawę w zakresie objawów afektywnych, poznawczych i negatywnych, a także zmniejszyć ryzyko wystąpienia zaburzeń pozapiramidowych i hiperprolaktynemii
- **agonizm** w stosunku do receptora 5HT<sub>1A</sub> może także zmniejszać uwalnianie glutaminianu, co pośrednio obniża natężenie pozytywnych objawów psychozy

# atypowe leki przeciwpsychotyczne

częściowi agoniści receptora serotoninowego 5-HT<sub>1A</sub> (SPA)

- ziprasidon
- kwetiapina
- klozapina
- arypiprazol



ziprasidon



## Kiedy należy spodziewać się pierwszych efektów działania leków antypsychotycznych?

- zazwyczaj, jeśli po 4-6 tygodniach u pacjenta nie występuje wyraźna poprawa należy zmienić lek
- przy stosowaniu klozapiny wyraźny efekt następuje zwykle później – nawet po 2-3 miesiącach



## Które z leków antypsychotycznych wybiera się do terapii pierwszego epizodu psychozy?

- dawniej były to wyłącznie typowe (*klasyczne*) leki antypsychotyczne
- obecnie wybiera się leki atypowe, ze względu na większe bezpieczeństwo ich stosowania i większy komfort leczenia dla samego pacjenta
- nie dotyczy to klozapiny, którą włącza się dopiero po dwóch nieudanych kuracjach innymi lekami



## Jak długo należy przyjmować leki antypsychotyczne?

- Jeśli był to pierwszy epizod choroby, to wtedy okres przyjmowania leków w czasie remisji powinien wynosić **1-2 lata**
- Jeśli był to drugi lub trzeci epizod choroby, to okres przyjmowania leków po każdym z nich powinien wynosić **3-5 lat**
- Jeśli był to epizod czwarty, piąty, lub dalszy, okres przyjmowania leków powinien wynosić **minimum 5 lat** po każdym z nich



## Co to są neuroleptyki typu *depot* ?

- leki o powolnym uwalnianiu substancji aktywnej biologicznie (*iniekcje wykonywane są co 2-4 tygodnie*)
- neuroleptyki typu *depot* dwukrotnie redukują ryzyko nawrotu psychozy, w porównaniu ze stosowaniem typowych leków w formie doustnej

**Clopixol** (zuclopenthixol)

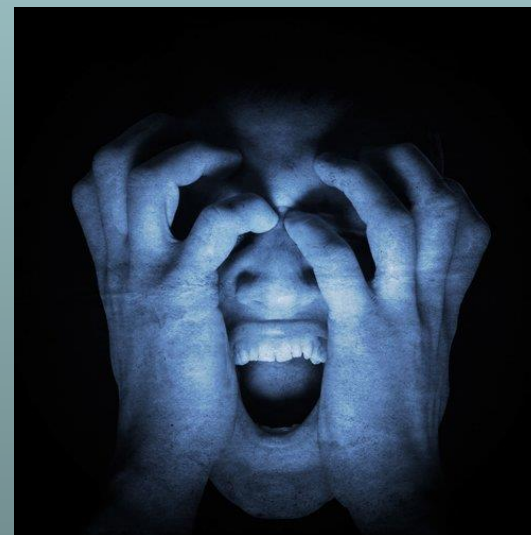
**Fluanxol** (flupenthixol)

**Decaldol** (haloperidol)

**Trilafon** (perfenazyna)

**Rispolept consta** (risperidon)

**ZypAdhera** (olanzapina)



# zasady postępowania z pacjentem agresywnym

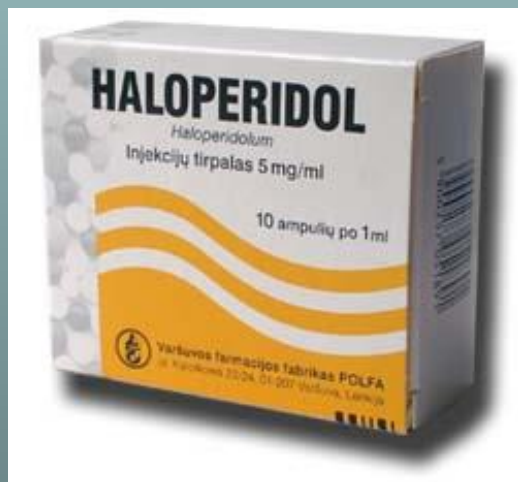
- przyczyny agresji
- eskalacja agresji – od słownej do czynnej
- unikanie zachowań prowokujących
- możliwość ucieczki
- zdecydowanie
- sedacja farmakologiczna
- unieruchomienie
- ochrona pacjenta





# zasady postępowania z pacjentem agresywnym - farmakoterapia

- neuroleptyk
  - Haloperidol amp. 5mg i.m.
- benzodiazepiny
  - Relanium (diazepam) amp.10mg i.m.
  - Tranxene (klorazepat) amp 50mg i.m.





**czas na relaks**