



НЕВРОЛЕПТИЦИ

1. Оказват общо болкоуспокояващо действие без да предизвикват наркоза.
2. Потенцират действието на наркотици, седативни, сънотворни, аналгетици, локаланестетици и други лекарства, имащи потискащо действие върху ЦНС.
3. Притежават антипсихотично и антихалюциногенно действие.
4. В големи дози или при продължителна употреба предизвикват екстрапирамидни нарушения, познати като „медикаментозен паркинсонизъм” (не всички).
5. Имат антиеметичен ефект, дължащ се на потискането на trigger zone в продълговатия мозък.

Невролептиците се прилагат при:

1. Лечение на психози.
2. Премедикация в хирургията.
3. Заболявания, съпроводени с упорито повръщане.
4. За овладяване на болковия синдром в комбинация с аналгетици (невролепт-аналгезия).

МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ:

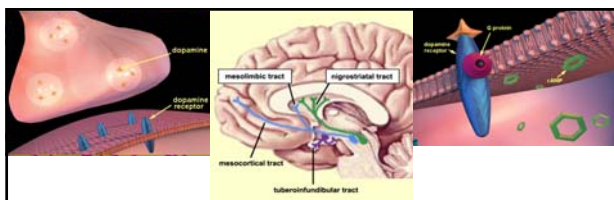
Действат върху допаминергичните (D) и серотонинергичните (5-HT) неврони в мозъка.

- блокират рецепторите в постсинаптичния неврон.
 - ✓ Освободеният от нервния импулс медиатор не може да действа върху блокирания рецептор и се разгражда от ензимите.
 - ✓ Потиска се предаването на нервни импулси по колатералите, свързващи сензорните пътища с ретикулната формация.
 - ✓ Блокира се провеждането на импулсите по възходящата активираща система на ретикулната формация.

Първа генерация невролептици

Класификация:

1. Производни на фенотиазина
2. Производни на тioxантена
3. Производни на бутирофенона
4. Производни на дифенилбутилпиперидина

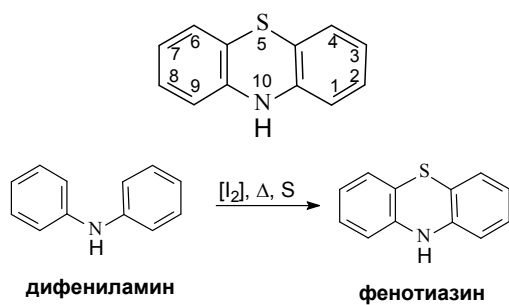


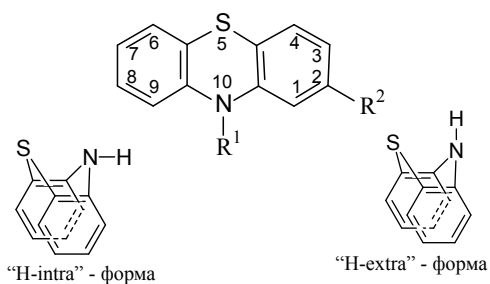
Блокирането на постсинаптичните допаминергични рецептори (D₂) в неостриатума води до фармакогенен паркинсонизъм, блокирането им в лимбичната система е свързано с антипсихотичната им активност, а блокирането на същите рецептори в eminentia mediana е причина за техните ендокринни странични ефекти.

Невролептиците предизвикват следните главни ефекти:

- антихихотичен;
- анксиолитичен;
- антиеметичен;
- понижаване на нормалната телесна температура;
- екстрапирамидална симптоматика (фармакогенен паркинсонизъм),
- Вегетолитични (холинолитични) ефекти.

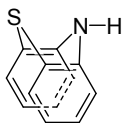
ПРОИЗВОДНИ НА ФЕНОТИАЗИНА





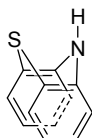
Бензеновите ядра са под ъгъл около 145° едно към друго.

“H-intra” - форма



При “H-intra” формата, свободната електронна двойка при N-атом заема място, което позволява спрежение с π -системата от ароматното ядро. Незаместените на 10-то място фенотиазини, предпочитано заемат тази конформация, и тя се явява преобладаваща в кристално състояние.

“H-extra” - форма



При “H-extra” формата, свободната електронна двойка при N-атом е перпендикулярна на π -електроните на ароматното ядро и спрегнението между ароматните ядра се прекъсва. Фенотиазините с алкилов заместител на 10-то място предпочитано заемат “H-extra” формата.

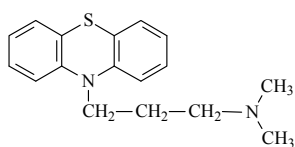
Връзка структура – действие:

1. Промените в страничната верига водят до качествени изменения в характера на действие на получените производни.

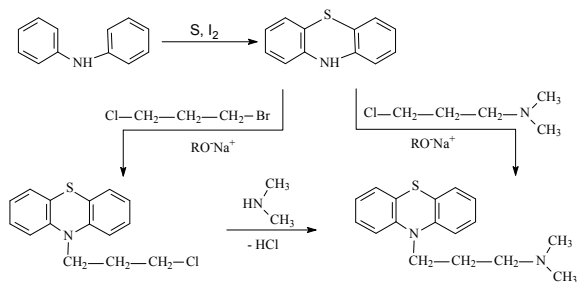
- Вългеродната верига R^1 трябва да бъде триатомна за да е налице невролептичен ефект.
- Когато тя е двуатомна се проявява H_1 – блокиращ ефект.
- Ако веригата е разклонена – действието се засилва, настъпва по-бързо, но е по-краткотрайно.

Връзка структура – действие:

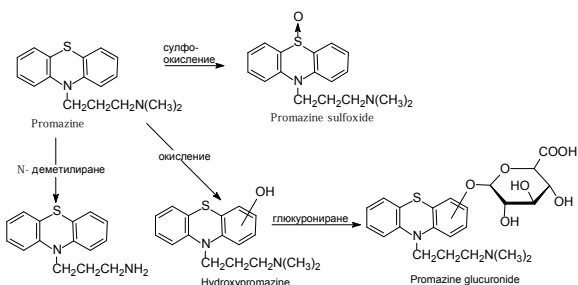
2. Базичният N-атом трябва да бъде третичен за максимален ефект и може да бъде включен в хетероцикъл.
3. При въвеждане на заместител при C² се получават производни с различна сила на фармакологичния ефект.
4. Субституцията при C³ или C⁴ не води до получаването на производни с невротичен ефект.

Promazine

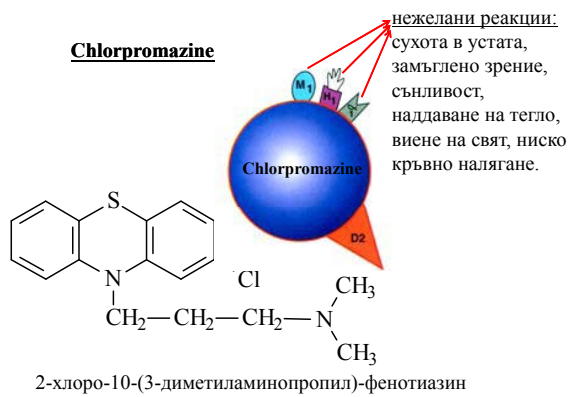
10-(3-диметиламинопропил)-фенотиазин

Получаване:

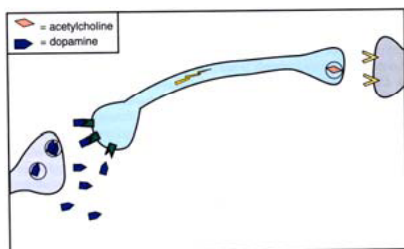
Метаболизъм:

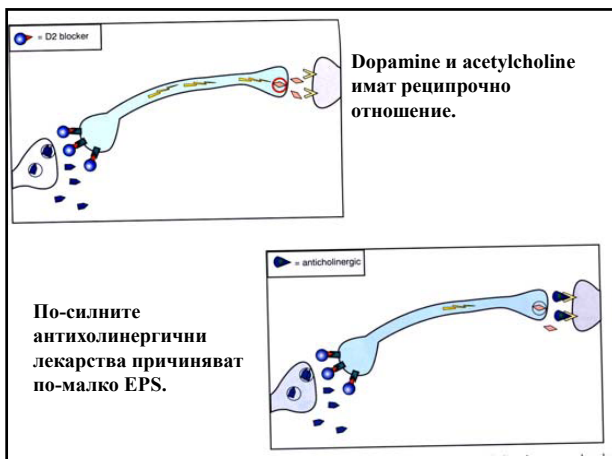


Chlorpromazine



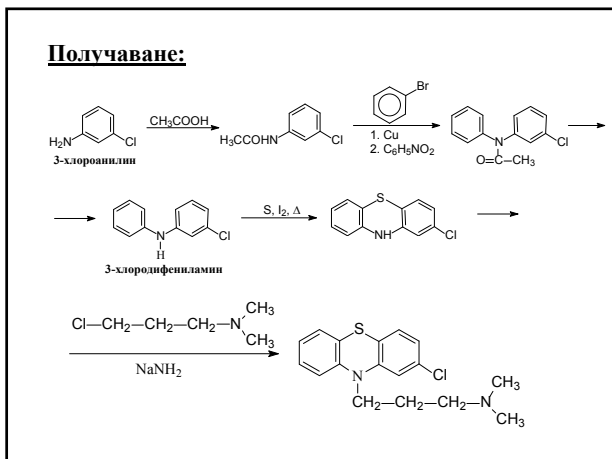
Холинолитични (M₁) лекарства и екстрапирамидни нарушения (EPS)
 (Acetylcholine може да предизвика EPS)

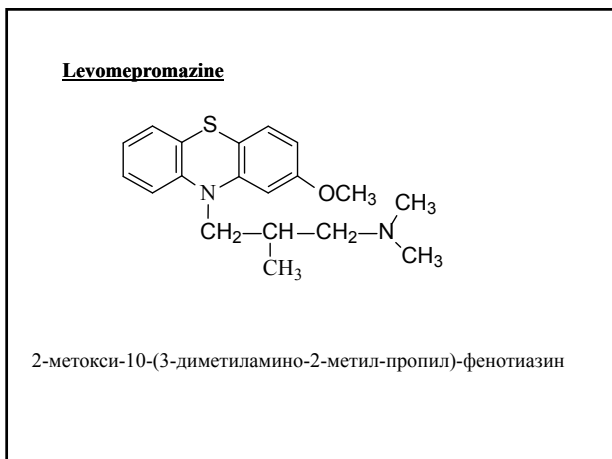


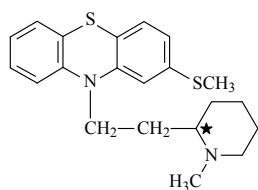


Дорамин и асetylcholine имат реципрочно отношение.

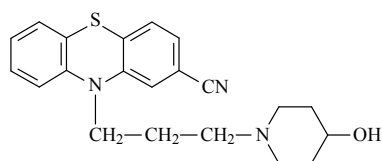
По-силните антихолинергични лекарства причиняват по-малко EPS.



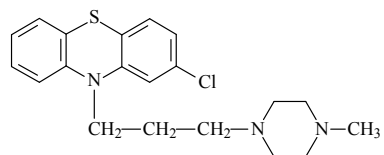


Thioridazine

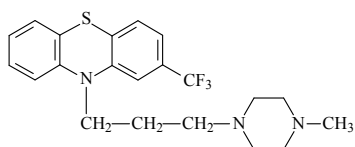
10-[2-(1-метил-2-пиперидинил)этил]-2-(метилтио)-10Н-фенотиазин

Pericyazine

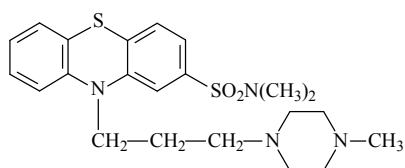
10-[3-(4-гидроксипиперидино)пропил]-2-циано-10Н-фенотиазин

Prochlorperazine

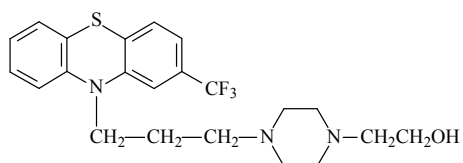
10-[3-(4-метил-1-пиперазинил)-пропил]-2-хлоро-10Н-фенотиазин

Trifluoperazine

10-[3-(4-метил-1-пиперазинил)-пропил]-2-трифлуорометил-10Н-фенотиазин

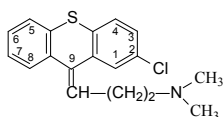
Thiopropazine

N,N-диметил-10-[3-(4-метил-1-пиперазинил)-пропил]-фенотиазин-2-сульфонамид

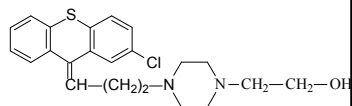
Fluphenazine

10-[3-[4-(2-гидроксиетил)-1-пиперазинил]-пропил]-2-трифлуорометилфенотиазин

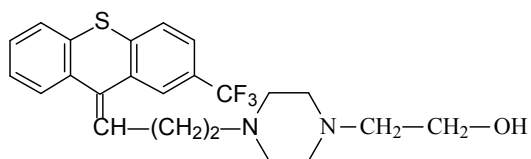
ПРОИЗВОДНИ НА ТИОКСАНТЕНА

Clorprothixene

3-(2-хлоро-9Н-тиоксантен-9-илиден)-N,N-диметил-1-пропан амин

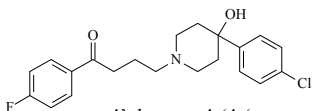
Zuclopenthixol

4-[3-(2-хлоро-9Н-тиоксантен-9-илиден)пропил]-1-пиперазиноетанол

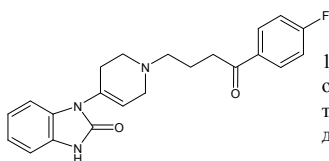
Flupenthixol

4-[3-[2-(трифлуорометил)-9Н-тиоксантен-9-илиден]пропил]-1-пиперазиноетанол

ПРОИЗВОДНИ НА БУТИРОФЕНОНА

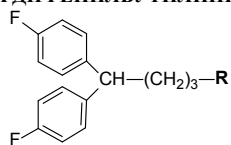
Haloperidol

4'-флуоро-4-(4-(р-хлорофенил)-4-хидроксипиперидино)-бутирофенон

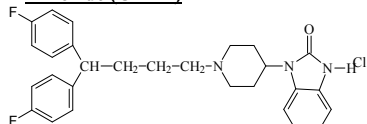
**Droperidol**

1-[1-[4-(4-флуорофенил)-4-оксобутил]-1,2,3,6-тетрахидро-4-пиридил]-1,3-дихидро-бензимидазол-2-он

ПРОИЗВОДНИ НА ДИФЕНИЛБУТИЛПИПЕРИДИНА

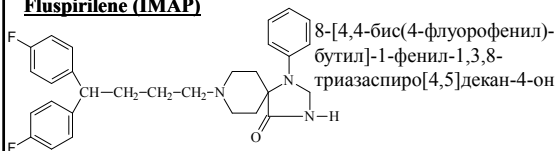


Pimozide (ORAP)



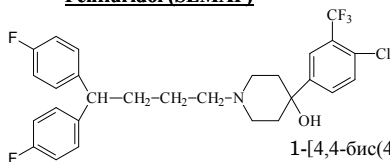
1-[1-[4,4-бис(4-флуорофенил)-
бутил]-4-пиперидинил]-1,3-
дихидро-бензимидазол-2-он

Fluspirilene (IMAP)



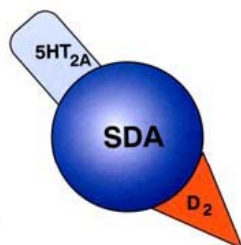
8-[4,4-бис(4-флуорофенил)-
бутил]-1-фенил-1,3,8-
триазаспиро[4,5]декан-4-он

Penfluridol (SEMAP)

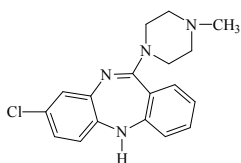


1-[4,4-бис(4-флуорофенил)-
бутил]-4-(4-хлоро-3-трифлуоро-
метилфенил)-4-пиперидинол

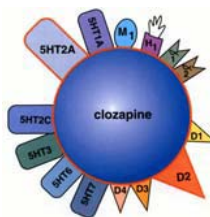
Втора генерация невролептици



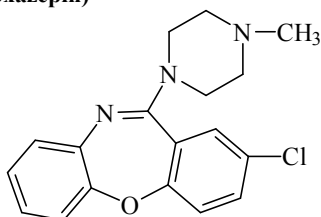
5-HT_{2a} and D₂ antagonists (SDAs)

Clozapine (Leponex)

8-хлоро-11-(4-метил-1-пиреразинил)-5Н-дибинзо[b,e][1,4]дiazепин

**Странични ефекти:**

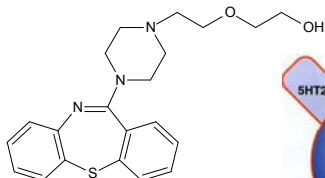
- ✓ Много малко EPS
- ✓ Не се освобождава пролактин
- ✓ Причинява агранулоцитоза
- ✓ Повишаване на теллото
- ✓ Припадъци
- ✓ Седативен

Loxapine (Cloxazepin)

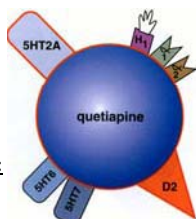
2-хлоро-11-(4-метил-1-пиперазинил)-добензо[b,f][1,4]оксазепин

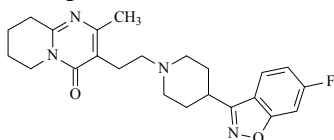
Quetiapine

11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepine

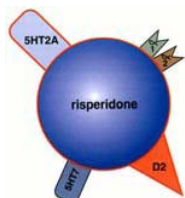
**Странични ефекти:**

- ✓ Липса на EPS
- ✓ Не се освобождава пролактин
- ✓ Повишаване на теллото



Risperidone

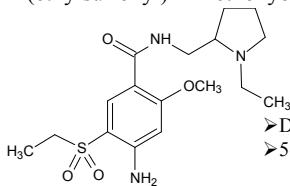
-[2-[4-(6-флуоро-1,2-бензизоксазол-3-yl)-1-пиперидинил]етил]-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он



- Странични ефекти:**
- ✓EPS във високи дози
 - ✓Ниска TD (Tardive Dyskinesia)
 - ✓По-малко наддаване на тегло

Amisulpride

4-Amino-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-5-(ethylsulfonyl)-2-methoxybenzamide



- D₂ and D₃ рецепторен антагонист
- 5-HT₇ рецепторен антагонист

- ✓Освобождаване на пролактин
- ✓Причинява аменорея и галакторея
- ✓Причинява аритмия (удължава QT-интервала)

Странични ефекти:

- ✓Повишаване на теллото
- ✓Безсъние
- ✓Повръщане
