

Preparatele psihotrope Sedativele.

Anxioliticele (tranchilizantele).

Antipsihoticele (neurolepticele).

Normotimicele (timoizolepticele)



PREPARATELE PSIHOTROPE

Psiholeptice:

- Sedativele.
- Antipsihoticele (neurolepticele),
- Anxioliticele (tranchilizantele),

Psihoanaleptice:

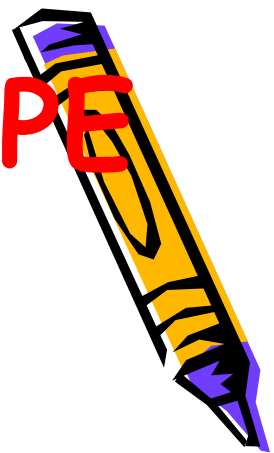
- antidepressivele,
- psihostimulantele (excitantele SNC),
- nootropele,
- analepticele (stimulantele medulare, bulbare și generale).

Timoizoleptice (normotimice):

- preparatele de litiu, valproații, carbamazepina, blocantele canalelor de calciu.

Psihodisleptice sau psihozomimetice:

derivații acidului lizerginic, mexalina *etc.*



SEDATIVELE



- **Bromuri** – bromura de sodiu (Natriu bromid), bromura de potasiu (Kaliu bromid).
- **Benzodiazepine** (în doze mici) – diazepam, clordiazepoxid etc.
- **Barbiturice** (în doze mici) – babital sodiu, fenobarbital.
- **H1 – antihistaminice** – difenhidramina, prometazină, cloropiramină, clemastina.
- **Preparatele vegetale** – odolean (Valeriana), păducel (Crataegus), talpa găștei (Leonurus).
- **Remedii combinate** – corvalol, valocordin, beloid, novo-pasit, corvaldin, persen, extraveral, sanosan, belataminal.



farmacie *med*



Indicațiile sedativelor.

- stări astenoneurotice, iritabilitate crescută,
- tulburări de somn
- maladii psihosomatice (distonie neurovegetativă, hipertensiune arterială, eczemă, neurodermită, etc.).



Bromurile ca sedative

- Acțiunea sedativă este bazată în principal pe intensificarea proceselor inhibitorii din SNC.
- Efectul depinde de tipul SNC și starea lui funcțională (cu cât este mai slab tipul SNC cu atât sunt necesare doze mai mici).
- Ele reduc reacția motorie și emotivă la factorii exogeni, contribuie la instalarea și aprofundarea somnului.
- Bromurile se absorb bine din tubul digestiv și se distribuie preponderent extracelular.
- Se caracterizează printr-o eliminare lentă prin urină, glandele sudoripare, mamare și gastrice.
- Perioada de înjumătățire constituie 12 zile, iar urme de bromuri se determină peste o lună și mai mult.
- Din cauza cumulării, care poate duce la intoxicație cronică (bromism), preparatele se utilizează limitat.



H1-antihistaminicele ca sedative

- Preparatele din prima generație (difenhidramina, prometazina, cloropiramina etc.) posedă un efect sedativ marcat.
- La cele din generația a doua efectul sedativ este moderat (clemastina, alimemazina, azatadina) sau slab (cetirizina, meclazina, clorfeniramina, astemizol, terfenadina, etc.) datorita blocării H1-receptorilor din SNC.
- H1-antihistaminicele potențează de asemenea efectele deprimantelor SNC, inclusiv a alcoolului, și contribuie la instalarea și creșterea duratei somnului.
- Deseori efectul sedativ poate fi nedorit în cazul tratamentului ambulator.



Sedativele de origine vegetală

- conțin uleiuri eterice, alcaloizi, saponine, substanțe organice sunt utilizate din timpurile străvechi ca remedii sedative prin:
- diminuarea proceselor de excitație din SNC,
- modularea reactivității la stimulii exogeni,
- contribuirea la instalarea somnului.
- Sedativele vegetale sunt indicate în tratamentul inițial al diferitor maladii somatice în patogenia cărora este important factorul nervos (hiperexcitabilitatea).



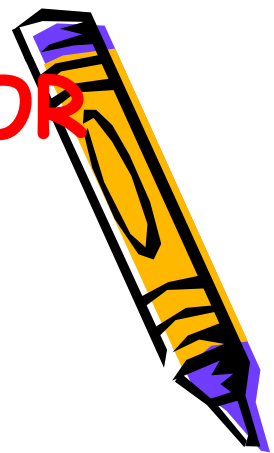
Anxioliticele (tranchilizantele)

- Preparate ce selectiv înlătură stările de spaimă, frică, încordare emoțională, dezadaptare la mediul ambiant și sunt efective în neuroze și stări intermediare.



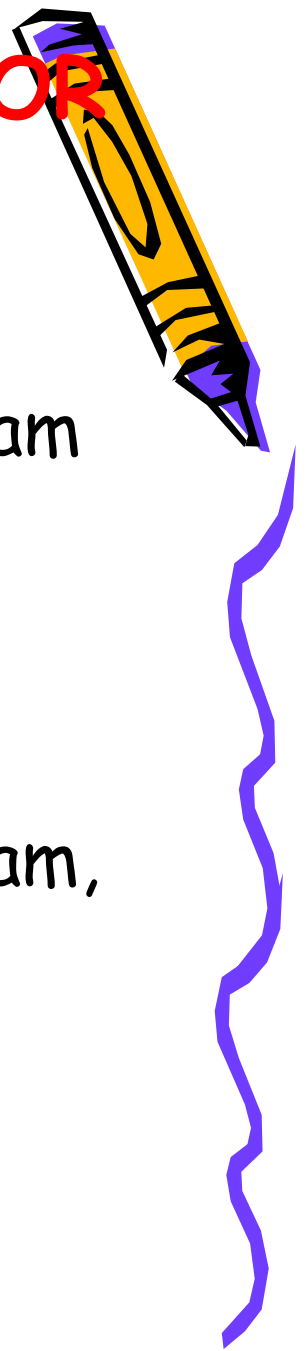
CLASIFICAREA ANXIOLITICELOR DUPĂ STRUCTURA CHIMICĂ

- A. Agoniștii receptorilor benzodiazepinici (benzodiazepinele):** diazepam, fenazepam, clordiazepoxid, oxazepam, nitrazepam, clorazepat, lorazepam, clobazam, temazepam, bromazepam, alprazolam, estazolam.
- B. Agoniștii receptorilor serotoninici (azospirodecandionele):**
- buspironă, gepironă, ipsapironă, tiospironă
- C. Cu diverse structuri**
- benactizină (amizil), benzoclidină, hidroxizină, meprobumat, benzoactamină, opipramol, trimetazină, fenibut, propranolol, clonidină, proroxan, piracetam.
 - **der. De benzimidazol** - afobazol

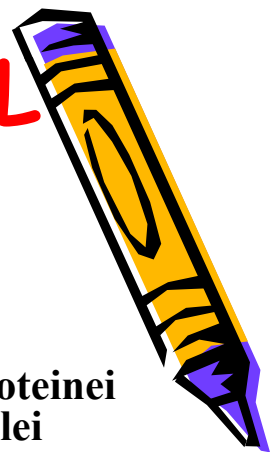


CLASIFICAREA ANXIOLITICELOR DUPĂ DURATA DE ACȚIUNE

- durată scurtă , $T_{0,5}$ - 3-10 ore:
 - oxazepam, tofizopam, triazolam, clotiazepam
- durată medie $T_{0,5}$ - 10-40 ore:
 - alprazolam, bromazepam, lorazepam
- durată lungă $T_{0,5}$ - 30-90 ore:
 - diazepam, fenazepam, medazepam, clobazam, clordiazepoxid, clorazepat.



MECANISMUL DE ACȚIUNE AL ANXIOLITICELOR



BD se fixează de receptorii benzodiazepinici:

- care formează un sediu specific de cuplare, numite subunitățile alfa ale glicoproteinei receptoare a GABA-A receptorilor; induc modificări conformaționale a moleculei receptoare cuplată cu canalele de Cl⁻;
- cu creșterea afinității subunității beta a receptorilor GABA-A față de mediator său cu deschiderea canalelor de clor;
- cu influxul acestor ioni în celulă și hiperpolarizarea membranei.
- Benzodiazepinele sunt substanțe GABA-ergice cu acțiune indirectă, deoarece în deficitul neurotransmițătorului, ele nu-și realizează efectele.
- Se presupune că în componența complexului receptori GABA + receptori benzodiazepinici se include o polipeptidă GABA-modulină, care poate modula interacțiunea între aceștia.

Agonist al receptorilor serotoninergici stimulează 5-HT_{1A} presinaptici cu inhibarea transmisiei serotoninergice prin autoinhibarea neuronilor cu micșorarea sintezei și eliberării serotoninei.

Preparatele din diverse grupe:

- blocarea: M-colinoreceptorilor (hidroxizina, bencatizina), beta-adrenoreceptorilor (propranolol), alfa-adrenoreceptorilor (proroxan), serotoninino- și H₁-histaminoreceptorilor (hidroxizina) din SNC;
- stimularea alfa-2-adrenoreceptorilor presinaptici centrali (clonidina).



Mecanismele neurochimice de acțiune ale anxioliticelelor

Receptorii benzodiazepinici

sistemul limbic

Talamus
hipotalamus

Formația
reticulată

Aparatul
vestibular

Măduva
spinării

Stimularea GABA-A receptorilor

Deschiderea canalelor de Cl și creșterea concentrație ionilor în celulă

Amplificarea potențialului membranei postsinaptice

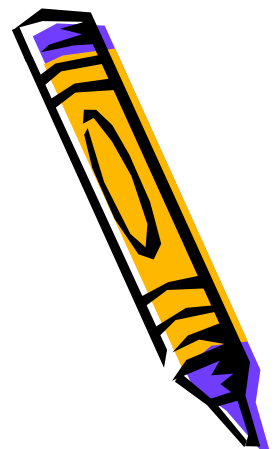
Farmacodinamia

Efectul anxiolitic (tranchilizant) se manifestă prin:

- micșorarea labilității emoționale;
- înlăturarea neliniștii, spaimii, fricii, tensiunii psihice,
- echilibrarea comportamentului afectiv,
- calmarea excitației psiho-motorii, dereglărilor vegetative și endocrine;
- atenuarea asteniei, insomniilor, palpitațiilor, tulburărilor funcționale, fără a influența vigilitatea, capacitățile intelectuale, funcțiile senzoriale.
- situațiile în care se află pacientul se apreciază mai liniștit, păstrându-se atârtnarea critică față de acțiunile sale.

Efectul psihosedativ constă în:

- micșorarea nivelului general de reacție la excitanții exogeni, a emotivității (la folosirea dozelor mai mari sau timp îndelungat)



Farmacodinamia



- **Efectul activator** se manifestă la administrarea dozelor mici prin: creșterea inițiativei, contactilității, mai ferm se iau hotărâri, apare tendința de lider.
- **Efectul hipnotic.**
- **Efectul anticonvulsivant .**
- **Efectul miorelaxant.**
- **Efectul anestezic general.**
- **Efectul antidepresiv - înlăturarea fenomenelor de panică, fobie.**
- **Efectul antiemetic (antivomitiv)** nespecific (datorită acțiunii sedative și anxiolitice).



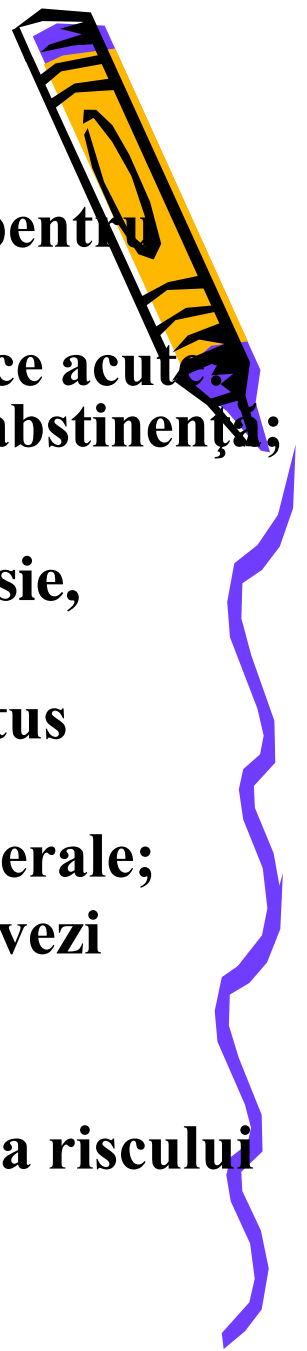
Indicatiile benzodiazepinelor

- **tratamentul insomniilor (vezi hipnoticele);**
- **sindromul anxios, psiho-neurovegetativ și neurotic, tulburările psihosomatice din:**
 - **afecțiuni neuropsihice însoțite de anxietate;**
 - **afecțiuni medicale cu o componentă psihosomatică sau psihovegetativă importantă**
 - **cardiopatia ischemică, boala ulceroasă, colopatii, astm bronșic,**
 - **s-m premenstrual etc.;**
- **stările de neuroză la frecventarea instituțiilor medicale, îndeosebi la copii; pregătirea pacienților, mai frecvent a copiilor, către diferite manipulații curative și diagnostice;**
- **enureza nocturnă;**



Indicatiile benzodiazepinelor

- ❖ pregătirea preanesteziei și preoperatorie, precum și pentru îngrijirea postoperatorie;
- ❖ la alcoolici, în combaterea unor manifestări psihotoxice acute delirium tremens, stările confuzionale, sindromul de abinență;
- ❖ tratamentul eczemei, neurodermitelor.
- ❖ stările convulsive de diferită geneză – tetanos, eclampsie, convulsii la alcoolici etc.;
- ❖ tratamentul epilepsiei (crizele majore și akinetice, status epileptic);
- ❖ inducerea, menținerea sau completarea anesteziei generale;
- ❖ tratamentul stărilor spastice ale musculaturii striate (vezi antispasticele musculaturii striate).
- ❖ profilaxia greței și vomei;
- ❖ în asociere cu metoclopramida în reducerea riscului toxic



CONTRAINDICĂȚIILE ȘI PRECAUȚIILE ANXIOLITICELOR



- în miastenia gravis;
- la conducătorii auto, operatori, la cei a căror activități necesită precizie sau sunt periculoase din punct de vedere al securității;
- la pacienții cu insuficiență hepatică și respiratorie gravă;
- la persoanele cu stare de dependență medicamentoasă în antecedente;
- în I trimestru al gravidității;
- în timpul lactației;
- la bătrâni sunt preferate doze mici;
- asocierea cu băuturile alcoolice și alte deprimante ale SNC;
- doze mari înainte de naștere (deprimarea respirației la nou-născut).



REAȚIILE ADVERSE ALE ANXIOLITICELOR



SNC:

- sedare, încetinire psihomotorie, întârzierea reflexelor, apatie, somnolență,
- depresie;
- amnezie anterogradă, care determină dificultate în procesul de învățare și memorizare;
- diminuarea performanțelor psihomotorii, mai ales la preparatele cu durată mare de acțiune și / sau la asocierea cu băuturile alcoolice;
- slăbiciune, ataxie, cefalee, vertij, dereglări de vedere;
- toleranță; dependență medicamentoasă,
- fenomenul rebound și de postacțiune,
- **efecte paradoxale** – anxietate, iritabilitate, agitație motorie, stări confuzionale, convulsii (mai frecvente la bătrâni).

Dereglări nerologice: dereglări de coordonare a mișcărilor, nistagm, tremor, dereglări ale vorbirii și deglutiției;

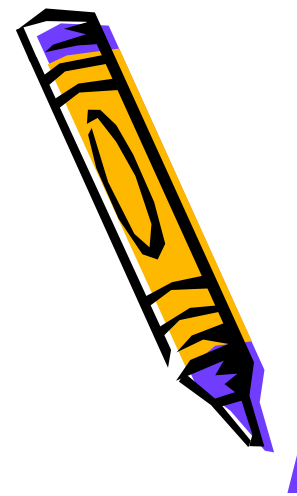
Dereglări somato-vegetative: hipotensiune, bradicardie, stop respirator;

Digestive: greață, vomă, disconfort în epigastru, modificări ale gustului, diaree, creșterea apetitului și a masei corporale;

Endocrine: diminuarea libidoului și dereglări menstruale.



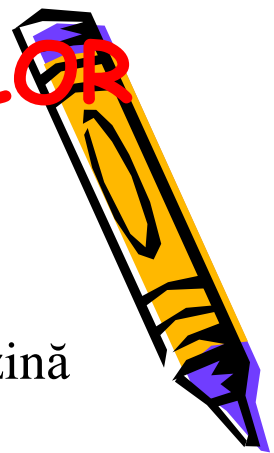
Antipsihoticele (neurolepticele).



farmacie.md



CLASIFICAREA ANTIPSIHOTICELOR (NEUROLEPTICELOR)



A. DERIVAȚII FENOTIAZINEI

- **I. Alifatici:** clorpromazină levomepromazină triflupromazină propazină
- **II. Piperidinici:** tioridazină periciazină pipotiazină perimetazină
- **III. Piperazinici:** trifluoperazină flufenazină perfenazină tioproperazină proclorperazină

B. DERIVAȚII BUTIROFENONEI

- Haloperidol, droperidol, trifluperidol

C. DERIVAȚII DIFENILBUTIL PIPERIDINICI

- Fluspirilen, penfluridol, pimozid

D. DERIVAȚII TIOXANTINEI

- Clorprotixen, tiotixen, clopentixol, flupentixol

E. DERIVAȚII BENZAMIDEI - Sulpiridă, amisulpiridă

F. DERIVAȚII DIBENZODIAZEPINEI - clozapină, olanzapină

G. DIVERSE GRUPE

- Rezerpină, sultoprid, loxapină, risperidon



Clasificarea antipsihoticelor

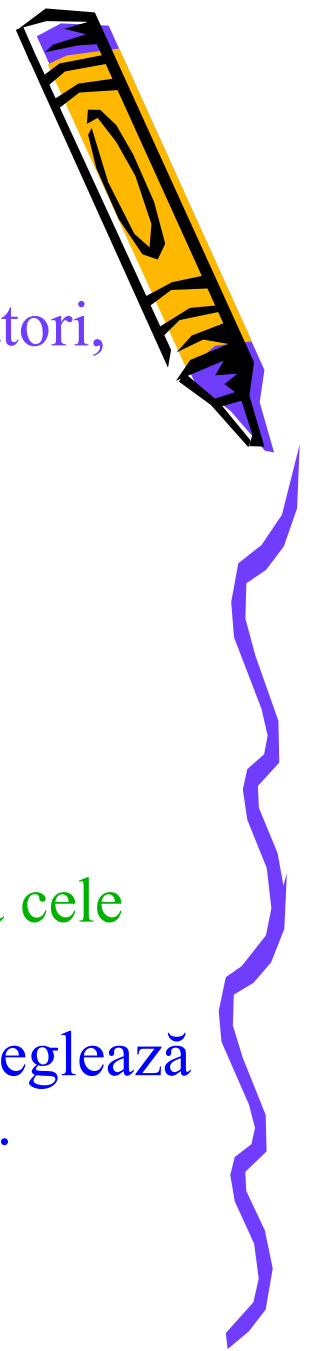


“TIPICE” - DERIVAȚII FENOTIAZINEI,
DERIVAȚII BUTIROFENONEI, DERIVAȚII
TIOXANTINEI, DERIVAȚII
DIFENILBUTILPIPERIDINICI - produc dereglări
ale sistemului extrapiramidal - **parkinsonismul
medicamentos**

“ATIPICE” - DERIVAȚII BENZAMIDEI și
DERIVAȚII DIBENZODIAZEPINEI – rar produc
astfel de fenomene



MECANISMUL DE ACȚIUNE al antipsihopiceilor



- capacitatea de a influența asupra diferitor sisteme de mediatori, manifestând următoarele acțiuni:
 - alfa-adrenoblocantă,
 - Dopaminolitică (D_1 , D_2 , D_3 , D_4),
 - Serotonolitică ($5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$, $5-HT_{1A}$, $5-HT_{1D}$).
 - M-colinoblocantă,
 - histaminolitică (antihistaminică),
- acțiunile blocante sunt centrale și periferice, dar predomină cele centrale.
- Blochează receptorii postsinaptici și cei presinaptici (care reglează procesul de eliberare a mediatorilor după principiul invers).



Efectele antipsihoticelor

antipsihotic - acțiunea dopaminoblocantă și mai puțin cea serotoninolitică.

- înlăturarea schimbărilor personalității și dereglărilor de comportament;
- înlăturarea delirului, halucinațiilor, stărilor confuzionale, autismului, maniilor;
- efecte de reactivare, datorită cărora se întoarce interesul față de mediul înconjurător, a inițiativei;

Psihosedativ - acțiunea α -adrenoblocantă și mai puțin M-colinoblocantă și H1-antihistaminică.

- somnolență, slăbiciune, scăderea tensiunii nervoase, agitației și agresivității, suprimarea anxietății, apatie, deprimare (inhibiție) psihică și motorie;
- deprimarea inițiativei, voinței, interesului față de mediul înconjurător;
- produc neutralitate afectivă și emoțională.



Efectele antipsihoticelor

antiemetic (antivomitiv) - blocarea receptorilor dopaminergici și serotoninergici din zona declanșatoare a centrului vomei.

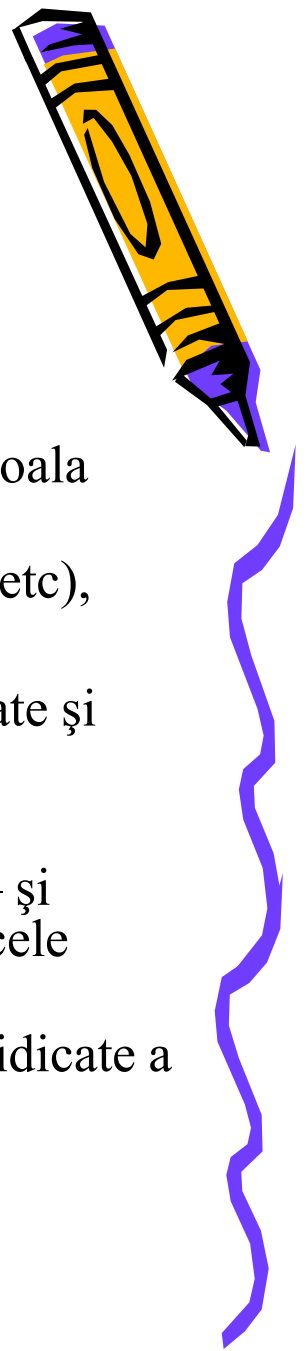
- efective în voma provocată de:
 - unele produse intermediare ale metabolismului,
 - unele stări patologice și fiziologice (azotemie, migrenă, graviditate, boala actinică),
 - unele preparate medicamentoase (morfină, apomorfina, antitumorale etc),
 - voma survenită în timpul sau după anestezie generală.

miorelaxant : se manifestă prin diminuarea tonusului musculaturii striate și activității motorii.

anticonvulsivant : este relevat prin influențarea pragului convulsivant.

Hipotermic: ↓ activității centrilor termoreglatori (acțiune alfa-adreno – și serotoninoblocantă), vasodilatație și pierderilor de căldură.(neurolepticele sedative),

- mai pronunțat în cazul folosirii anestezicelor generale și temperaturii ridicate a mediului.



Efectul de potențare a acțiunii analgezicelor, anestezicelor, hipnoticelor, deprimante ale SNC, alcoolului

- cauzat preponderent de acțiunea α -adrenoblocantă, mai puțin M-colinoblocantă și H1-histaminoblocantă (mai pronunțat la neurolepticele sedative).
- Se manifestă prin amplificarea efectului și duratei de acțiune a preparatelor din grupele respective.
- Concomitent se potențează și acțiunea negativă a acestor medicamente asupra centrilor vitali (respirator etc).
- droperidol + fentanil (talamomal) - neuroleptanalgezie.

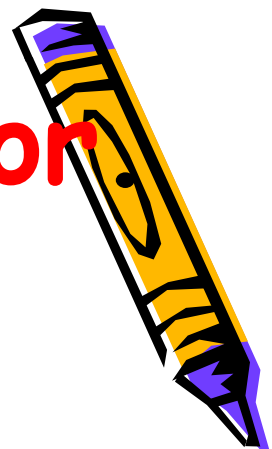


Efectele vegetative și endocrine

- **hipotensiv** – acțiunea alfa-adrenoblocante centrale și periferice (neurolepticele sedative) și se manifestă mai evident la începutul tratamentului, în caz de hipertensiune arterială sau urgențe hipertensive.
- **antimuscarinic** (de tip atropinic) – acțiunii M-colinoblocante periferice cu uscăciune în gură, hiposalivație, constipație, dificultăți de micțiune, hipomotilitate, midriază, etc.
- ↓ eliberării rilizing hormonilor hipotalamusului și ↓ secreției ACTH, TTH, ADH, oxitocinei, hormonilor gonadotopi (LH, FSH).
- ↑ secreția prolactinei → ↓ acțiunea gonadotropinelor asupra glandelor sexuale → ↓ secreției lor cu → atrofia.
- ↑ a producției hormonului melanostimulant.



Indicațiile antipsihoticelor



A. În psihiatrie:

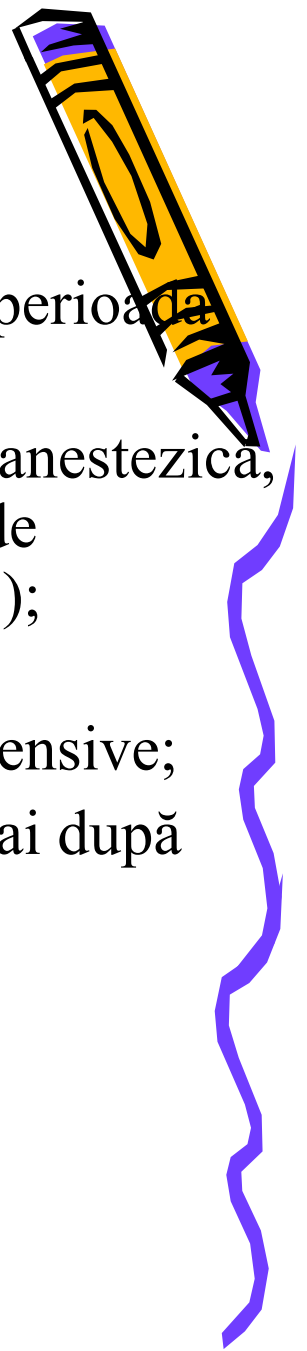
- **Tratamentul psihozelor cu halucinații, delir, manii, agresivitate etc în:**
 - diferite forme de schizofrenie;
 - psihoze maniacal – depresive (faza maniacală);
 - dereglări psihice în afecțiunile organice ale creierului;
 - psihoze endogene.
- **excitație psihomotorie în:**
 - recidivarea, acutizarea maladiilor psihice;
 - traume, infecții, perioada postoperatorie, situații psihotraumatice (calamități, catastrofe etc);
 - sindromul de abținere (alcoolism, narcomanie etc).
- **Stări intermediare ca:** psihopatii, excitație exagerată, agresivitate, dereglări de comportament la copii și vârstnici.



Indicațiile antipsihoticelor .

B. În tratamentul bolilor somatice:

- **vegetoneuroze** în cardiopatia ischemică, boala ulceroasă, perioada climacterică etc;
- **greața și vomă:** de origine centrală, postoperatorie și postanestezie, în boala de iradiere, bolile tubului digestiv, produsă de medicamente (opioide, digoxină, estrogeni, citotoxice etc.);
- **urgențele hipertensive** (droperidol, clorpromazină, levomepromazină) în cazul refractenței la alte antihipertensive;
- **tratamentul complex al șocului traumatic, combustiv** numai după lichidarea deficitului volumului sângelui circulant pentru ameliorarea microcirculației (droperidol, clorpromazina, levomepromazina etc),



Indicațiile antipsihoticelor.

- neuroleptanalgeziei în cadrul intervențiilor chirurgicale (talamonal);
- potențarea efectului analgezicelor folosite în tumorile inoperabile, combustiile grave etc. (droperidol, clorpromazină etc);
- stări spastice ale musculaturii striate după ictus, traume cerebrale etc;
- stările febrile critice sau pentru efectuarea hipotermiei dirijate (clorpromazină, levomepromazină, droperidol etc);
- ca adjuvant în jugularea convulsiilor de diferită geneză.



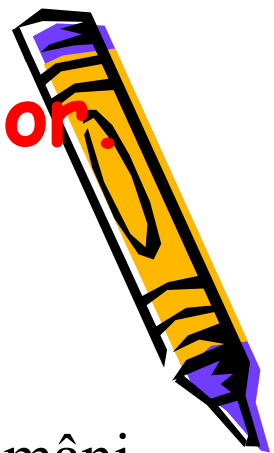
Contraindicațiile și precauțiile antipsihoticelor.



- coma barbiturică și alcoolică (pericol de deprimare a centrilor vitali);
- glaucom cu unghi închis;
- adenom de prostată;
- ateroscleroza avansată și accidente cerebrovasculare în antecedente;
- vârstnici (destul de sensibili la efectul sedativ și antihipertensiv);
- parkinsonism; epilepsie;
- afecțiuni hepatice și renale (risc de cumulare); ictere grave;
- graviditate (îndeosebi I trimestru), lactație;
- antecedente alergice la neuroleptice;
- insuficiență cardiacă decompensată;
- hipotensiune arterială stabilă și/sau marcată;
- afecțiuni hematopoietice;
- stări de hipercoagulabilitate.



Reacțiile adverse ale antipsihoticelor.



Din partea SNC neurolepticele pot provoca:

- sedare, somnolență, depresie.
- sindromul depresiv, cu tendință la sinucidere.
- stare de excitație trecătoare spontană, în primele două săptămâni („faza turbulentă” sau „reacție paradoxală”).
- stări delirante, asociate cu tulburări vegetative,
- inhibarea centrilor vitali (respirator etc).
- psihoza toxică paradoxală - acutizarea simptomaticei psihotice, dereglarea conștiinței, insomnie sau sedare marcată, vise ciudate și dereglări extrapiramidale.
- efecte paradoxale - apariția unor simptome psihotice noi prin transformarea psihozei existente sau apariția dereglărilor noi: stările de catatonie, catalepsie, euforie, manie, agresivitate, iritabilitate, neliniște, disforie, psihoze acute halucinatoare-paranoide, sindromul depresiv.



Reacțiile adverse ale antipsihoticelor



Sindromul rebound la suspendarea bruscă :

- a tratamentului cu neuroleptice, îndeosebi a celor cu acțiune antipsihotică mică și cu efect anticolinergic marcat: greață, vomă, cefalee, neliniște, insomnie,
- a antipsihoticelor cu potență mare: sindromul dischineziei de suspendare sub formă de coreoatetoză.

Dereglări oftalmice:

- retinopatie, matitatea cristalinului,
- melanoza conjunctivei, keratopatie pigmentată,
- majorarea presiunii intraoculare, midriază, scatom (orbire)

Reacții alergice: fotosensibilizare, hiperpigmentare, urticarie, erupții cutanate, dermatită exfoliativă etc.

Afectarea toxică sau imunoalergică a hemopoezei: leucopenie, agranulocitoză reversibilă, anemie hemolitică.



Reacțiile adverse ale antipsihoticelor



Tulburări vegetative:

- **Cardiovasculare:** hipotensiune arterială până la colaps, congestie nazală, tahicardie, aritmii, efect inotrop și batmotrop-negativ etc (acțiunea alfa-adrenoblocantă);
- **Digestive:** uscăciune în gură, ocluzie intestinală dinamică, constipație, uneori greață și vomă paradoxală, icter colestatic (acțiunea M-colinoblocantă);
- **Urinare:** micțiune dificilă, retenție urinară cu dezvoltarea infecțiilor urinare (cauzate de efectul anticolinergic) și dereglarea ejaculării (alfa-adrenoblocant).

Dereglări endocrine manifestate:

- la femei - amenoree, galactoree, frigidity, teste de sarcină fals pozitive, micșorarea libidoului,
- la bărbați - ginecomastie, disfuncții sexuale (diminuarea libidoului, dereglarea erecției și ejaculării, priapism), creșterea masei corporale.
- hiperglicemie.

Afecțiuni hepatotoxice

- Hepatită toxică cu icter, mai frecvente la derivații fenotiazinici.



Reacțiile adverse ale antipsihoticelor



Dereglări extrapiramidale.

sindrom parkinsonian – rigiditate, bradikinezie, tremor, facies imobil, tremorul perioral „sindromul iepurelui”,

akazia

- agitație motorie necontrolată, cu tendință de mișcare continuă în poziție așezat sau culcat, uneori asociată cu neliniște și frică.

reații distonice acute:

- se manifestă prin: spasme tonice, protruzia limbii, grimase faciale, crize oculogire, torticolis, opistotonus

diskineziile tardive

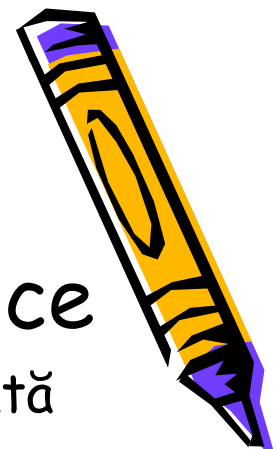
- deskinezii orale și faciale (mișcări de mestecare, mișcări ale limbii, grimase faciale) asociate, cu tulburări motorii hiperkinetice de tip coreoatetozic.

sindromul malign”

- hipertermie (până la 38 C), rigiditate musculară difuză în asociere cu dereglări extrapiramidale (tremor, hipersalivație, mișcări coreoatetozice, trism, opistotonus), dereglări ale conștiinței, sudorație profuză și deshidratare, stare confuzivă, instabilitate vegetativă etc,



Caracterizarea comparativă a antipsihoticelor tipice și atipice



Tipice

Atipice

- Acțiunea antipsihotică puternică și medie destul de marcată
- RA (extrapiramidale,) marcate absente sau minore
- endocrine, vegetative, extrapiramidale, endocrine
- toxice, alergice colinolitice practic absente
- Influența asupra pozitivă și negativă
- simptomelor schizofreniei pozitive și negative
- Influența asupra SNC depresie, dereglări ameliorează starea emotivă
- emotive și cognitive și cognitivă
- Complauența mică mai bună
- Calitatea vieții redusă ameliorează



Farmacocinetica antipsihoticelor

Absorbția.

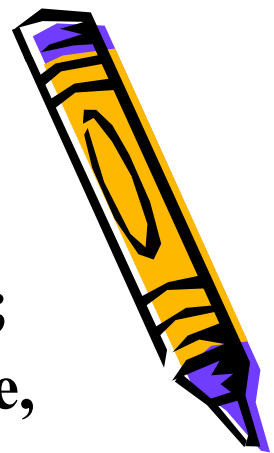
- absorbția este imprevizibilă și neuniformă,
- Bd - 30-60%. (metabolismul presistemic în mucoasa intestinală și/sau de efectul anticolinergic).
- Injectarea i/m crește Bd, lent se absorb preparatele prolongate sub formă de enantat, decanoat etc.
- i/m absorbția este inegală, (precipitarea locală și/sau influența asupra vaselor).



Farmacocinetica antipsihoticelor

Distribuția.

- lipofilitate înaltă ușor penetrează în organe și țesuturi;
- manifestă afinitate înaltă față de proteinele plasmatică, membranele celulare;
- Distribuția în țesuturi și organe, inclusiv, creier, pulmoni și alte organe bogat vascularizate;
- Vd - 13-30 l/kg;
- penetrează ușor placentă (pot provoca dereglări extrapiramidale la nou-născuți).
- Cpl - corelează cu manifestarea efectelor periferice (adrenergice și colinergice) și mai puțin a celui antipsihotic.
- concentrația de echilibru, ce semnifică efectul clinic, se instalează lent la o perioadă egală cu 4-5 $T_{0,5}$;



Farmacocinetica antipsihoticelor



Metabolismul.

- oxidare, demetilare, hidroxilare, conjugare (cu acid glucuronic) și dehalogenizare în ficat, precum și în pulmoni, creier, rinichi, intestin.;
- Metabolismul presistemic în intestin se amplifică prin efectul colinolic.
- se pot forma un număr mare de metaboliți, inclusiv activi.

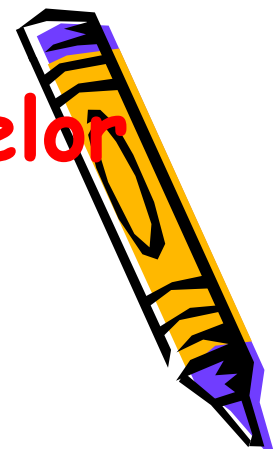
Eliminarea

- $T_{0,5}$ - 20 și 40 ore, care poate crește până la 4-20 zile (la utilizarea îndelungată și a formelor retard).
- sub formă neactivă prin urină și bilă.
- sub formă activă poate să constituie 1-5%.
- Eliminarea din sânge are loc mai rapid decât din țesuturi (datorită afinității mari față de proteine și V_d mare).
- Metaboliții neurolepticelor se pot determina în urină timp de câteva luni după suspendarea preparatului.
- O parte din neuroleptice se pot elimina și prin lapte,



Formele prolongate ale antipsihoticelor

- **Flufenazina – i/m – 2-4 săpt.**
- **Flufenazina enantat - i/m – 1-2 săpt.**
- **Pipotiazina - i/m -3-4 săpt.**
- **Haloperidol –i/m – 2-3 săpt**
- **Tioridazina – intern – 24 ore**
- **Durata maximă a acțiunii neîntrerupte;**
- **Controlul sistematic asupra maladiei la pacienții ce nu conștientizează necesitatea tratamentului;**
- **Concentrații stabile și mai mici cu RA mai puține;**
- **Doza sumară mai mică cu RA mai puține, inclusiv dischinezii tardive cu un cost mai mic;**
- **Pentru pacienții ce activează un regim mai comod cu creșterea complaenței**



Timoizolepticele (normotimicele)

- Medicamente capabile să reducă tulburările circulatorii ale sferei afective (deviațiile dispoziției), iar la utilizarea profilactică - să preîntâmpine dezvoltarea simptomaticei depresive și maniacale.

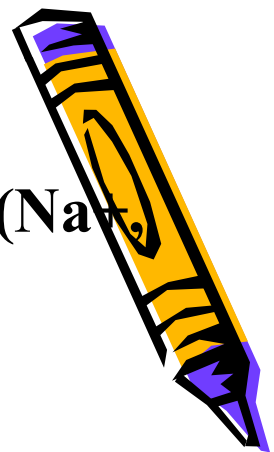
Timoizolepticele se clasifică în:

- Sărurile de litiu – litiu carbonat, oxibat, clorid, gluconat
- Valproați – acidul valproic, valproatul de natriu;
- Derivați de carbazepină - carbamazepină;
- Blocantele canalelor calciului – verapamil, diltiazem, nifedipina.



Mecanismul de acțiune.

- modificarea permeabilității membranare pentru ioni (Na^+ , K^+ , Mg^{++});
- inhibarea eliberării și/sau amplificarea recaptării noradrenalinei, dopaminei, serotoninei;
- inhibarea adenilatciclazei cu acumularea AMPc;
- reducerea disponibilului de fosfatidilinozitol. Posibil, Li este un inhibitor al inozitol-1-fosfatazei care inhibă transformarea inozitoltrifosfatului în fosfatidilinozitol și blochează reacțiile fiziologice și metabolice ale neuronului la acțiunea mediatorului;
- activarea transmisiei GABA-ergice prin inhibiția GABA-transaminazei;
- creșterea tonusului sistemului colinergic;
- modularea neuronilor dopaminergici.



Efectele.

- **Normotimicele exercită un efect antimaniacal marcat ce se manifestă prin:**
 - **capacitatea de a reduce tulburările circulatorii ale sferei afective (deviațiile dispoziției),**
 - **la utilizarea profilactică – să preîntâmpine dezvoltarea simptomaticii depresive și maniacale.**
- **pot realiza și o acțiune antidepresivă slabă din care considerente în faza depresivă a psihozei necesită a fi asociate cu neurolepticele.**
- **ar exercita și o acțiune reglatoare asupra ritmurilor biologice, inclusiv a celui circad, relevat prin normalizarea ciclului somn – veghe la dereglarea lui.**



Indicațiile normotimicelor.

Normotimicele sunt indicate în:

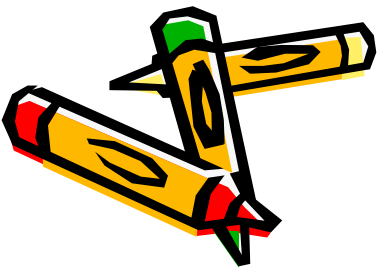
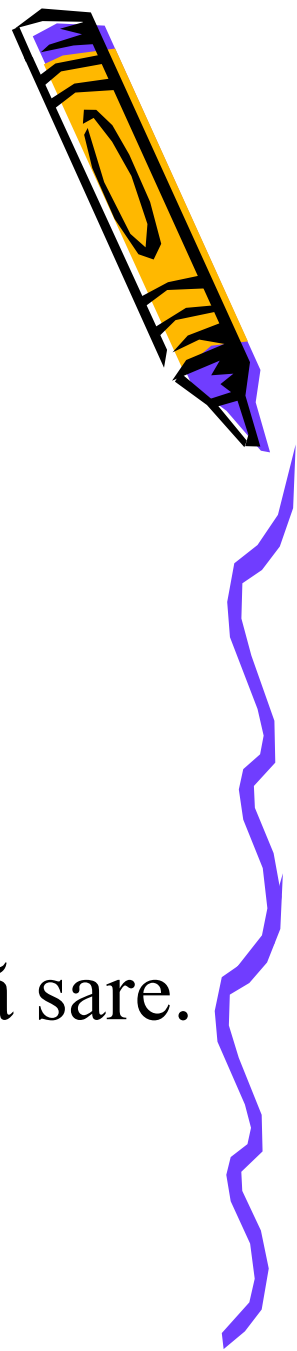
- stările de excitație din psihoza maniaco-depresivă;
- profilaxia recăderilor în psihoza maniaco-depresivă;
- uneori, în alte psihoze cu excitație, agitație, tulburări de afect;
- asocierea cu neuroleptice în cazul unor psihoze cu manie violentă, agitație marcată;
- asocierea cu neurolepticele în schizofrenia cu tulburări psihoafective și psihoze delirante rebele.



Preparatele de litiu

Contraindicațiile și precauțiile.

- afecțiunile renale cu insuficiența renală (glomerulonefrită, pielonefrită etc.);
- cataracta;
- graviditate (primul trimestru), lactație;
- maladii însoțite de osteoporoză;
- eutiroidie, hipotiroidie, mixedem; dieta fără sare.



Preparatele litiului.Reacțiile adverse



reacțiile adverse precoce :

- setea, micțiuni frecvente,
- tremor, slăbiciune, inhibare ușoară,
- diminuarea libidoului,
- greață, gust metalic, dureri în abdomen, scaun instabil.

reacțiile adverse tardive:

- tremor stabil cu mișcări lente, aritmice cu amplitudă mare a degetelor mâinilor, limbii, pleoapelor, precum și modificarea scrisului.
- slăbiciune musculară, dizartria, creștere ponderală,
- poliurie, polidipsie, care, uneori, pot duce la diabet insipid nefrogen;

mai rar:

- edeme, simptome de insuficiență renală,
- reducerea atenției și memoriei, tiroide,
- diminuarea libidoului,
- dermatit, psorias, alopeție, carie multiplă,

diaree sau constipație,
hipofuncția glandei

aritmii cardiace,
neutrofilie, eritrocitoză.



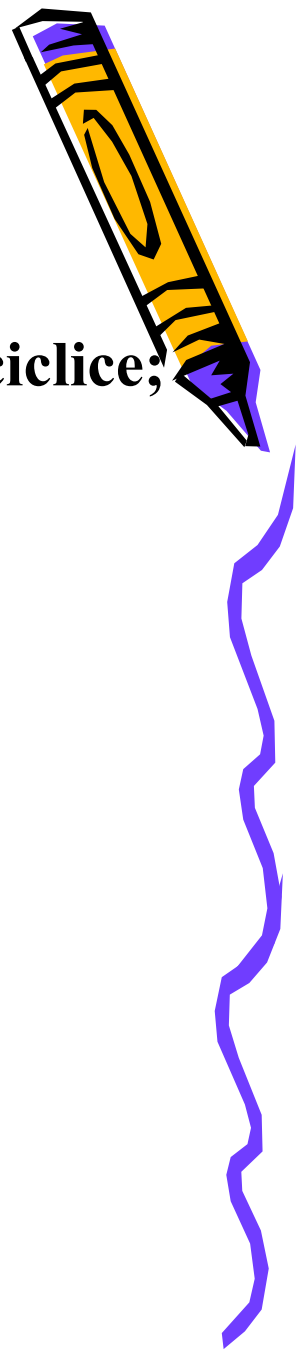
Carbamazepina.

contraindicațiile

- blocajele atrio-ventriculare și aritmiile cardiace;
- hipersensibilitate la carbamazepină și antidepresive triciclice;
- asocierea cu inhibitorii MAO;
- afecțiuni hepatice grave cu insuficiență hepatică.

precauțiile (contraindicații relative)

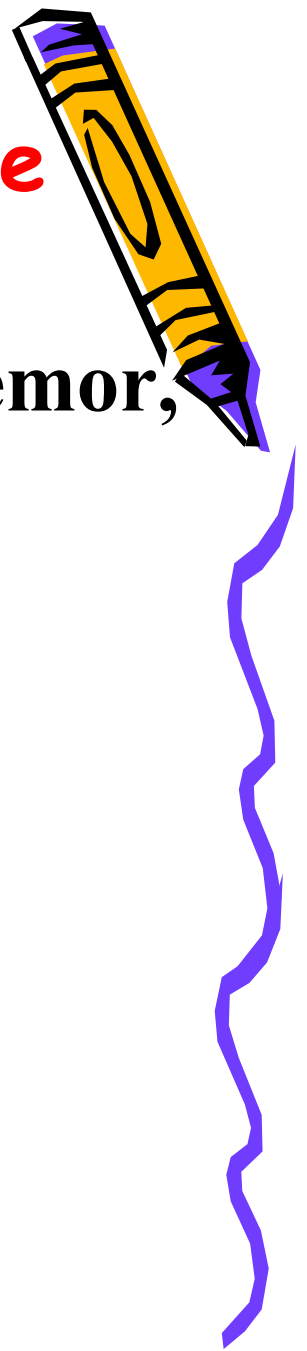
- glaucom;
- adenom de prostată;
- insuficiența cardiacă;
- insuficiența renală;
- maladiile sângelui cu inhibarea leucopoezei;
- primul trimestru al gravidității și lactația;
- conducătorilor auto și operatorilor.



Carbamazepina. Reacțiile adverse

a) precoce – somnolență, dereglări de acomodare, inhibare, ataxie, amețeli, tremor, greață, xerostomie, dereglări ale ciclului menstrual:

b) tardive – greață, xerostomie, sudorație, cefalee, dureri musculare, impotență, dereglări hepatice, dermatită alergică, fotosensibilizare, leucopenie.



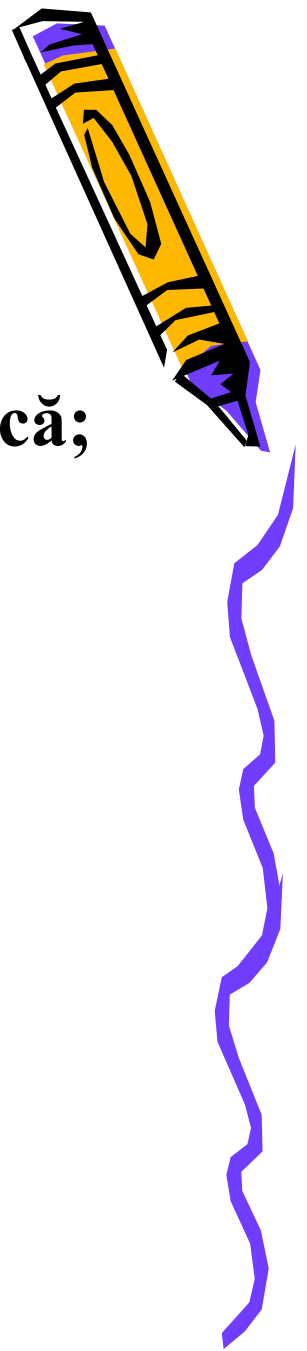
Acidul valproic.

contraindicațiile:

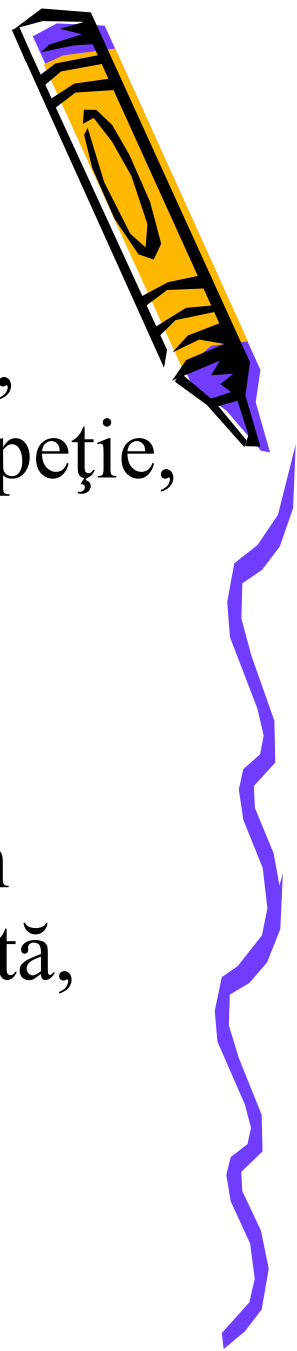
- **hipersensibilitate la preparate;**
- **afecțiuni hepatice grave cu insuficiență hepatică;**
- **sindrom hemoragic.**

precauțiile:

- **insuficiența cardiacă;**
- **insuficiența renală;**
- **afecțiunile sângelui (îndeosebi asociate cu trombocitopenie);**
- **primul trimestru al gravidității și lactația.**



Acidul valproic. Reacțiile adverse



- **Inițial la valproați se pot dezvolta:**
greață, amar în gură, modificarea gustului, dureri în abdomen, creștere ponderală, alopeție, dereglări ale ciclului menstrual,
- **la tratamentul profilactic de durată:**
creșterea enzimelor hepatice, hepatită idiosincrazică, anorexie, alopeție, dureri în abdomen, greață, diaree, tremor, pancreatită, trombocitopenie.



Caracterizarea comparativă a timoizolepticelor.



Parametrii	Лития карбонат	Карбамазепин	Вальпроаты
Indicațiile	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stabilizarea dispoziției în cadrul a 2 epizoade afective timp de 2 ani 2. Controlul comportamentului agresiv 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ineficacitatea tratamentului cu litiu 2. Evoluție biciclică (mai mult de 4 epizoade pe an) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ineficacitatea tratamentului cu litiu 2. Evoluție biciclică (mai mult de 4 epizoade pe an)
Contraindicații	<ol style="list-style-type: none"> 1. Insuficiența renală cronică 2. Sindromul nodului sinusal slab 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aritmii 2. Utilizarea inhibitorilor MAO 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Alergie ➤ Insuficiența hepatică cronică ➤ Sindroame hemoragice
Dependența efectului de concentrație	clară, optimă 0,5-1,2 mecv/l	Nu este	posibilă,, optimă 50-100 mkg/ml
Inducerea metabolismului propriu	absentă	este	absentă
Controlul inofensivității	<p>T₃ și T₄ 2 ori/an</p> <p>Analiza sângelui 2 ori/an</p> <p>Electroliții 2 ori/an</p> <p>Funcția rinichilor 2 ori/an</p> <p>Consultarea oftalmologului 1 dată/an</p>	<p>Analiza sângelui 1 dată/lună</p> <p>Electroliții 2 ori/an</p> <p>Transaminaze - 2 ori/an</p> <p>ECG 2 ori/an</p> <p>Analiza urinei -1 dată/an</p>	<p>Коагулограмма 2 раза в год</p> <p>Analiza sângelui 2 ori/an</p> <p>α-amilaza 2 ori/an</p> <p>Transaminaze - 2 ori/an</p> <p>FGDS 1 dată/an</p> <p>Analiza urinei -1 dată/an</p>
Latenta efectului	10-14 zile	7-14 zile	5-7 zile

Mulțumesc pentru atenție!

