

I. Neuroleptyki - duże „trankwilizatory”

- leki przeciwpsychotyczne
- wprowadzone w 1952 r. - chlorpromazyna (Fenactil)
- siła działania neuroleptycznego dla chlorpromazyny jest równa 1, siłę dla innych leków tej grupy wprowadzonych później ustalono w odniesieniu do tej wartości
- obecnie siła działania jest ustalana na podstawie powinowactwa leku do receptorów dopaminergicznych D2
- wszystkie neuroleptyki z wyjątkiem promazyny mają podobną skuteczność przeciwpsychotyczną; znoszą objawy wytwórcze i pozytywne (omamy, urojenia, wrogość, dziwaczność, zaburzenia myślenia) oraz negatywne (zahamowanie, apatię, zaburzenia emocjonalne)
- stosowanie 6 tygodni – poprawa u 60% chorych, leczenie jednocześnie 2 lub 3 neuroleptykami – poprawa u ponad 90% chorych
- niektóre neuroleptyki mają działanie przeciwdepresyjne – tiorydazyna, lewopromazyna, chlorprotiksen, flupentiksol, sulpiryd; inne działanie depresjotwórcze – haloperidol, chlorpromazyna

- **niezależnie** od siły działania przeciwpsychotycznego neuroleptyki mogą działać sedatywnie (chlorpromazyna, klozapina, lewopromazyna, tioproperazyna, zuklopentiksol) lub pobudzająco (pipotiazyna, sulpiryd, penfluridol, flupentiksol, pimozyd)
- formy klasyczne – tabletkowe, formy depot – do wstrzyknięć (do leczenia długotrwałego u pacjentów, u których odstawienie grozi nawrotem lub nasileniem objawów; stosowane co 2-4 tygodnie)

## II. Mechanizm działania leków neuroleptycznych

a. blokowanie receptorów dopaminergicznych; większe powinowactwo do receptorów D2 niż D1

wpływ na receptory D2 – objawy parkinsonowskie: zahamowanie ruchowe, drżenie mięśniowe, sztywność mięśniowa

wpływ na receptory D1 – mniej poznane, uważa się, że ich hamowanie zmniejsza powstanie nadwrażliwości receptorów D2 i związanych z tym działań niepożądanych - objawów pozapiramidowych (dyskinez)

b. blokowanie receptorów alfa 1: wzmacnia działanie przeciwpsychotyczne neuroleptyków, odpowiada za działanie uspokajające i hipotensyjne

c. blokowanie receptorów cholinergicznych (M) – odpowiada za działania niepożądane: suchość błony śluzowej jamy ustnej, rozszerzenie źrenic, zaburzenia akomodacji, wzrost ciśnienia śródgałkowego, trudności w oddawaniu moczu, zaparcia, tachykardia zatokowa

d. blokowanie receptorów 5-HT – nie jest jasne znaczenie tego działania, być może nasila wpływ neuroleptyczny

e. blokowanie receptorów H1 – działanie uspokajające

f. zróżnicowany wpływ na stężenie i obroty GABA

### III. Podział neuroleptyków

- Klasyczne – antagoniści receptorów dopaminowych D2;

Wywołują objawy pozapiramidowe, których ujawnienie się zależy od siły działania neuroleptycznego; długotrwałe stosowanie i odstawienie klasycznych nlp - ryzyko wystąpienia późnych dyskinez

- Atypowe leki neuroleptyczne – selektywni antagoniści receptorów dopaminergicznych, np. sulpiryd;

Nie powodują parkinsonizmu dystonii i późnych dyskinez, rzadziej niż klasyczne nlp wywołują akatyzje. Objawy niepożądane – wzrost masy ciała, hiperprolaktynemia

- Antagoniści receptorów dopaminergicznych D2 i serotoninergetycznych 5-HT<sub>2</sub>, np. risperidon

Wpływ na receptory 5-HT chroni przed wystąpieniem objawów pozapiramidowych

- Antagoniści wielu receptorów, np. klozapina, olanzapina

### IV. Nowoczesne leki neuroleptyczne

- Małe ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych
- Skuteczność u chorych, u których stosowanie klasycznych nlp nie przyniosło spodziewanego efektu
- Brak występowania co najmniej dwóch poniższych objawów:

subiektywnej dysforii

działania sedatywnego

objawów autonomicznych lub działania kardiotoksycznego

zwiększonego wydzielania prolaktyny

dysfunkcji seksualnych

przyrostu masy ciała

- Korzystny wpływ na zaburzenia funkcji poznawczych
- Chętniej przyjmowane przez chorych co wpływa na korzystniejszy przebieg schizofrenii

## V. Działania niepożądane neuroleptyków

### 1. związane z wpływem na oun:

- obniżenie progu drgawkowego – częściej w trakcie leczenia słabymi i niektórymi nowymi nlp (olanzapina, zotapina); u 5-20% chorych leczonych klozapiną napady drgawkowe duże, miokloniczne

czynniki zwiększające prawdopodobieństwo wystąpienia drgawek:

- a. szybkie zmniejszanie dawek u pacjentów długotrwale leczonych klozapiną
- b. organiczne uszkodzenie oun lub współwystępowanie padaczki

postępowanie:

- a. odstawić lek na 24 h, wrócić do stosowania dawek o połowę niższych
  - b. czasem słuszne dołączenie leku przeciwpadaczkowego: kwas walproinowy
- sedacja – częściej podczas stosowania słabych nlp (chlorpromazyny, lewopromazyny, klozapiny); pacjenci rozpoczynający leczenie powinni zostać uprzedzeni o upośledzeniu sprawności psychofizycznej (ograniczenie prowadzenia samochodu); zwykle stłumienie, senność,

- obraz kliniczny: akineza, sztywność, hipertermia, zaburzenia układu autonomicznego: wzrost ciśnienia tętniczego, tachykardia, ilościowe zaburzenia świadomości
- najczęściej po kilku tygodniach leczenia, czasami po kilku latach
- objawy narastają w ciągu 1-3 dni, utrzymują się ok. 7 dni, dłużej jeśli stosowano formy depot
- częściej, u młodych mężczyzn, w psychozach z zaburzeniami nastroju, u chorych z organicznymi zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym, schorzeniami somatycznymi lub odwodnieniem, w trakcie leczenia skojarzonego z litem lub karbamazepiną, gdy szybko zwiększano dawkę nlp
- powikłania ze strony układu krążenia, oddechowego i nerek mogą być przyczyną zgonu

### 3. ze strony układu krążenia:

- ortostatyczne spadki ciśnienia – związane z hamującym wpływem na receptory alfa 1 oraz na ośrodkową regulację ciśnienia; częściej: słabe nlp, pacjenci w starszym wieku, osoby przyjmujące leki moczopędne lub obniżające ciśnienie
- działanie kardiotoksyczne – silniej słabe nlp: tioridazyna,, pimozyd, klozapina, chlorpromazyna); większe

- a. **ostre dyskinezy wczesne** - przypominają ruchy płasawicze, atetotyczne, balizm
- b. **dystonie** - zazwyczaj w ciągu pierwszych 5 dni leczenia napadowe skurcze mięśni połączone z usztywnieniem i ruchami mimowolnymi, dotyczą przede wszystkim karku, tułowia, odsiebnych części kończyn, zmuszają chorego do wykonywania nagłych, powtarzających się ruchów lub przyjmowania nienaturalnej postawy; częściej u młodych mężczyzn leczonych po raz pierwszy nlp
- c. **parkinsonizm** - akineza, sztywność mięśni, drżenia, ślinotok, łojotok, zlewne poty, wzmożenie napięcia mięśniowego typu koła zębatego, przygarbiona sylwetka, chód niepewny drobnymi kroczkami, monotonna, dyzartyczna mowa, spowolnienie ruchowe, grubofaliste, rytmiczne drżenie palców rąk; pojawia się w ciągu pierwszych 3 m-cy leczenia, u około 20% pacjentów;

czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia objawów parkinsonowych:

- stosowanie jednocześnie kilku nlp lub łączenie neuroleptyku z solami litu
- stosowanie dużych dawek, silnie działających leków nie mających powinowactwa do receptora serotonergicznego



- 2 x częściej chorują kobiety: młode lub po 50 r.ż

d. akatyzje - 20 – 50% leczonych, po kilku dniach leczenia

poczucie wewnętrznego niepokoju, uniemożliwiająca usiedzenie w miejscu, spokojne stanie, leżenie, połączone z drażliwością; jest stanem bardzo uciążliwym, zniechęca do leczenia, może być przyczyną agresji i prób samobójczych

e. późne dyskinezy - u 20% chorych przyjmujących nlp przewlekłe, po 5 latach leczenia w każdym kolejnym roku prawdopodobieństwo ich wystąpienia wzrasta o 4-5%; nieregularne, mimowolne ruchy hiperkinetyczne mięśni mimicznych, policzków, powiek, ust, języka powodujące układanie ust w ryjek, chrząkanie, zgrzytanie zębami (bruksizm); mogą też dotyczyć mięśni kończyn, tułowia, miednicy, szyi

czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia:

- kobiety w starszym wieku, z organicznymi zmianami ocn
- przerywane stosowanie neuroleptyków
- stosowanie neuroleptyków w dużych dawkach

2. złośliwy zespół neuroleptyczny

- poważne powikłanie leczenia neuroleptykami
- występuje u około 1% chorych, w 5-20% przypadkach kończy się śmiercią

pogorszenie koncentracji i pamięci zmniejsza się w trakcie leczenia, ale jeśli utrzymuje się należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zmianę leku.

U osób czynnych zawodowo i uczących się wskazane są raczej nlp atypowe: poprawiają procesy poznawcze

- pobudzenie, niepokój – przy stosowaniu neuroleptyków o działaniu aktywizującym (flupentiksol, sulpiryd, pimozyd); objawy takie można opanować stosując domięśniowe benzodiazepiny (klonazepam, lorazepam), w bezsenności (estazolam, nitrazepam)
- ośrodkowe działanie antycholinergiczne (chlorprotiksen, kłozapina, tioridazina, lewopromazyna, zuklopentiksol) – zaburzenia świadomości (stany majaczeniowe, sopor, śpiączka), zaburzenia pamięci
- depresje – jeśli depresja od początku choroby to lepiej jest stosować neuroleptyk o działaniu przeciwdepresyjnym niż kojarzyć ze sobą neuroleptyk i lek przeciwdepresyjny ; jeśli depresja polekowa / popsychotyczna to do nlp dołączamy lek przeciwdepresyjny najczęściej TLPD rzadziej inhibitor wychwytu zwrotnego SI 5-HT
- objawy pozapiramidowe

## VI. Przeciwwskazania

a. klasyczne nlp. - choroba Parkinsona, nowotwory sutka z hiperprolaktynemią, przebyty złośliwy zespół neuroleptyczny

b. względne:

- przebyta leukopenia polekowa (klozapina)
- miastenia, jaskra z wąskim kątem przesączania, przerost gruczołu krokowego (klozapina, lewopromazyna, tioridazyna, zuklopentiksol); słabe / brak działania cholinolitycznego: risperidon, sulpiryd, penfluridol, haloperidol, pipotiazyna
- przebyty złośliwy zespół neuroleptyczny (bezpieczna - klozapina)
- choroby serca (tioridazyna, pimozyd, klozapina)
- padaczka (klozapina, pochodne fenotiazyny i tioksantenu)
- uszkodzenie wątroby

Inne przeciwwskazania względne:

Uszkodzenie nerek

Niewydolność krążenia

Świeży zawał mięśnia sercowego i zaawansowana choroba

niedokrwienna serca

Ostra niedokrwistość

Niewydolność szpiku

prawdopodobieństw u osób z przebytą chorobą układu krążenia i w podeszłym wieku; zapis EKG przed rozpoczęciem leczenia i co 3 m-ce w jego trakcie

4. zaburzenia hematologiczne:

- klinicznie nieistotna leukopenia, eozynofilia
- niedokrwistość aplastyczna bardzo rzadko (remoksyprid)
- zaburzenia krzepliwości - zarówno zwiększenie jak i zmniejszenie krzepliwości krwi

5. reakcje alergiczne

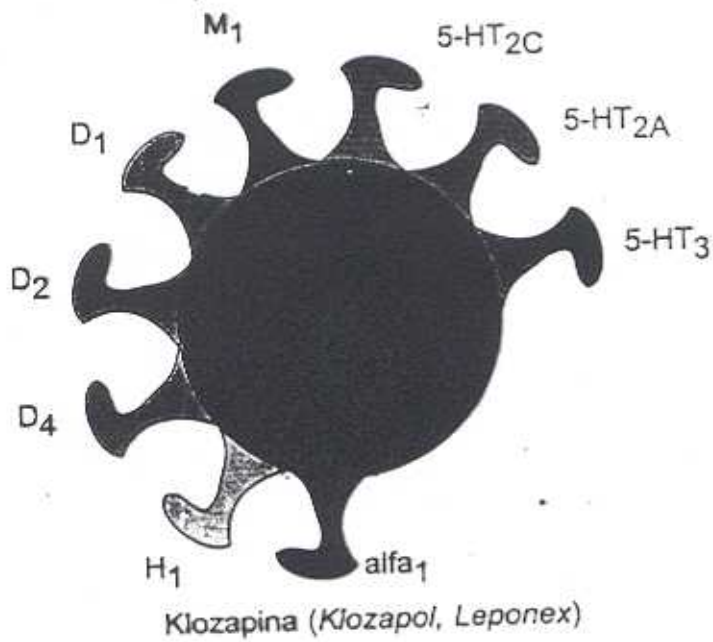
- nlp uczulają na światło słoneczne - pęcherze, obrzęk, rumień, przebarwienia na odkrytych częściach skóry (ciemnoszare, niebieskobłęszkowe)
- zmiany degeneracyjne siatkówki i soczewki (pogorszenie widzenia wieczorem, zażółcenie / zbrązowienie obrazu)
- żółtaczką, podwyższenie wartości prób wątrobowych (zmiana leku na haloperidol lub pochodne tioksantenu)

6. zaburzenia metaboliczne i endokrynne

- hiperglikemia
- wzrost uwalniania prolaktyny
- zaburzenia sprawności seksualnej: anorgazmia, spadek libido, zaburzenia wzwodu (23-54%) i wytrysku u mężczyzn,

- redukcja nawrotów
- działania niepożądane:
  1. znużenie, senność
  2. objawy związane z wpływem cholinolitycznym
  3. tachykardia, ortostatyczne spadki ciśnienia
  4. nudności, wymioty
  5. wzrost aktywności enzymów wątrobowych
  6. hiperglikemia
  7. eozynofilia, leukocytoza
  8. przyrost masy ciała
  9. priapizm, zaburzenia ejakulacji
  10. akatyzja (niepokój ruchowy)
- działania niepożądane występujące częściej niż w toku leczenia klasycznymi nlp
  1. ślinotok
  2. drgawki
  3. leukopenia, agranulocytoza
  4. hipertermia
  5. majaczenie
  6. psychozy odstawienne

Tabl. 3-III. Selektywne leki antydopaminergiczne.



Tabl. 3-IV. Antagoniści dopaminy i serotoniny — SDA (serotonin and dopamin antagonists).

Tabl. 3-V. Antagoniści receptorów wielu układów neuroprzekaźnictwa.

## VII. Charakterystyka niektórych atypowych neuroleptyków

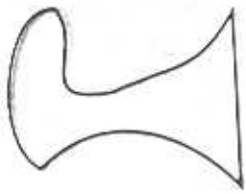
### KLOZAPINA

- słabe działanie dopaminergiczne, działanie serotoninerгіczne i cholinolityczne
- wprowadzona do lecznictwa w 1972 r (Szwajcaria i Austria).
- szybsze uspokojenie, stłumienie napięcia psychotycznego, lepsze działanie na objawy negatywne
- od 1992 r. wskazania ograniczone do psychoz schizofrenicznych, w których inne leki okazały się nieskuteczne, albo nie można ich stosować ze względu na działania niepożądane
- warunki rozpoczęcia leczenia klozapiną:
  1. prawidłowy obraz krwi
  2. wykluczenie przebytej i obecnej choroby krwi
  3. cotygodniowa kontrola obrazu krwi w 18-miesięcznej kuracji
  4. udokumentowane w historii choroby zaznajomienie pacjenta z wczesnymi objawami agranulocytozy (dolegliwości grypopodobne: podwyższona temperatura, dreszcze, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ból gardła; opóźnione gojenie skaleczeń)
- najbardziej skuteczna u chorych niewrażliwych na nlp.

## RISPERIDON (RISPOLEPT)

- antagonist receptorów serotoninergicznych i dopaminergicznych
- stosowany od 1994 r
- skuteczny u chorych z nasilonymi objawami negatywnymi, nie upośledza funkcji poznawczych, poprawia koordynację ruchową, zdolność planowania i realizowania zadań, korzystnie wpływa na zaburzenia afektywne
- działania niepożądane:
  1. objawy pozapiramidowe rzadziej i mniej nasilone, choć zależne od stosowanej dawki
  2. ślinotok, katar, przekrwienie błony śluzowej nosa
  3. nudności, zawroty głowy
  4. mlekotok, zaburzenia miesiączkowania
  5. złośliwy zespół neuroleptyczny
- ze względu na brak działania cholinolitycznego dobrze tolerowany przez osoby starsze
- słabe działanie sedatywne





Antagonizm  
w stosunku  
do receptorów



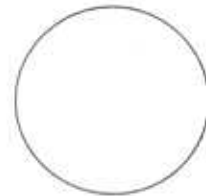
M<sub>1</sub>



HT



D



H<sub>1</sub>



Wpływ na  
ilość monoamin  
w szczelinie  
synapsy

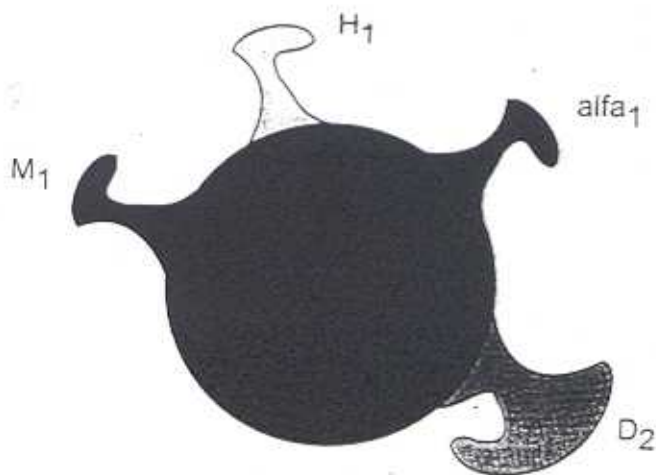


alfa



NA

Tabl. 3-I. Oznaczenia kolorów i symboli.



Pochodne fenotiazyny, butyrofency

Tabl. 3-II. Klasyczne neuroleptyki.

## II. NAJWAŻNIEJSZE PRZYCZYNY NUDNOŚCI I WYMIOTÓW

1. ciąża, ostre zatrucia, leki,
2. choroby układu sercowo – naczyniowego (przełom nadciśnieniowy, zawał mięśnia sercowego, zator płuc),
3. choroby przewodu pokarmowego oraz górnej połowy jamy brzusznej (ostre zapalenie trzustki, pęcherzyka żółciowego, wątroby, wyrostka robaczkowego, dróg moczowych, kolka żółciowa i nerkowa, „ostry brzuch”, choroby żołądka i dwunastnicy: zapalenie błony śluzowej żołądka i XII-cy, przepuklina przełykowa, choroba wrzodowa, nowotwory żołądka, obecność ciał obcych, zwężenie odźwiernika)
4. przyczyny metaboliczne (kwasica cukrzycowa, mocznicowa, porfiria, przełomy hiperkalcemiczne), przyczyny endokrynologiczne (przełom nadnerczowy, tarczycowy hipermetaboliczny),
5. przyczyny neurologiczne (wzrost ciśnienia śródczaszkowego – guz, krwotok, urazy czaszki, zapalenie opon mózgowych i mózgu, choroby naczyniowe mózgu – migrena, udar mózgu), oftalmologiczne (jaskra), otologiczne (zespół Meniera).
6. choroby nowotworowe
  - zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego: zaleganie pokarmu w żołądku, niedrożność jelit

D 2 / stres, niepokój, nudności pobudzają receptory D2

#### IV. LEKI PIERWSZEGO RZUTU W LECZENIU NUDNOŚCI I WYMIOTÓW W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH

- PROKINETYKI

Zaburzenia opróżniania żołądka, czynnościowa niedrożność jelit:

**METOKLOPRAMID** doustnie / podskórnice

- LEKI DZIAŁAJĄCE NA AREA POSTREMA

Wymioty wywołane bodźcami chemicznymi: morfina, hiperkalcemia, mocznikiem

**HALOPERIDOL** doustnie / ciągły wlew podskórnice

- LEKI DZIAŁAJĄCE NA OŚRODEK WYMIOTNY

Nie należy łączyć leków prokinetycznych z lekami o działaniu cholinolitycznym, gdyż te ostatnie hamują działanie prokinetyczne.

- Ocena skuteczności leczenia co 24 h
- Brak poprawy / niewielka poprawa po 48 h - weryfikacja diagnozy
- Zastąpienie dotychczas stosowanego leku innym środkiem / dodanie drugiego leku przeciwwymiotnego na okres 24 -48 h ewentualnie optymalizacja dawek
- 1/3 chorych wymaga stosowania więcej niż 1 leku

- kontynuować leczenie do wyeliminowania przyczyny nudności i wymiotów

Jeśli leki I rzutu okazały się nieskuteczne, należy do nich dodać (deksametazon) lub całkowicie je zastąpić lekiem drugiego rzutu (lewopromazyna).

DEKSAMETAZON – prawdopodobnie zmniejsza przepuszczalność area postrema i przepuszczalność bariery krew – mózg dla substancji emetogennych, nie jest lekiem przeciwwymiotnym, ale zwiększa skuteczność innych leków stosowanych w wymiotach

LEWOPROMAZYNA – silny antagonist receptorów 5-HT<sub>2</sub>, alfa 1-adrenergicznych, histaminowych H<sub>1</sub>, dopaminowych D<sub>2</sub>, muskarynowych;

Ma szerokie spektrum działania przeciwwymiotnego

PROCHLORPERAZYNA, CHLORPROMAZYNA (FENACTIL),

TIOETYLPERAZYNA (TORECAN), PROMETAZYNA (DIPHERGAN)

- stosowane w doraźnym objawowym leczeniu wymiotów, także pochodzenia błędnikowego;
- skuteczne w łagodnych i umiarkowanych wymiotach po leczeniu onkostatycznym;

- ich działanie przeciwwymiotne wzrasta wraz ze zwiększaniem dawki
- działania niepożądane: objawy pozapiramidowe, spadki ciśnienia, działanie uspokajająco-nasenne ograniczają stosowanie tych leków

### ANTAGONIŚCI RECEPTORA SEROTONINOWEGO 5-HT<sub>3</sub>

#### Wskazania:

- uszkodzenie śluzówki jelit w trakcie chemioterapii i radioterapii (działają u ok. 85% chorych)
- rozdęcie jelit
- niewydolność nerek
- nudności / wymioty po urazach głowy
- nudności / wymioty po napromieniowaniu pnia mózgu

#### Działania niepożądane:

Łagodne i przemijające: bóle i zawroty głowy, biegunki lub zaparcia (cecha indywidualna leków), wysypki skórne, bezobjawowy wzrost stężenia aminotransferaz w surowicy krwi.

- ONDANSETRON (ZOFRAN), TROPISETRON (NAVOBAN), GRANISETRON (KYTRIL)

PROPOFOL (Diprivan) - środek stosowany w znieczuleniu ogólnym, działa przeciwwymiotnie w dawkach subanestetycznych

## LEKI O DZIAŁANIU PROKINETYCZNYM

**METOKLOPRAMID** - antagonist receptorów dopaminergicznych D2 zarówno w ośrodku jak i w śródcieniowej błonie mięśniowej przewodu pokarmowego oraz antagonist receptorów serotoninowych 5-HT<sub>3</sub> - pobudza motorykę (przyspiesza opróżnianie żołądka, skraca czas pasażu jelitowego, zwiększa ciśnienie w obrębie dolnego zwieracza przełyku) i działa przeciwwymiotnie;

- wykazuje działanie ośrodkowe odpowiedzialne za większość działań niepożądanych:

a. zaburzenia pozapiramidowe: drżenie, niepokój ruchowy; u osób młodych lub w podeszłym wieku, przy stosowaniu doustnym, najczęściej na początku leczenia, ustępują po 24 h od odstawienia

b. ginekomastia, mlekotok

c. biegunka

d. zmęczenie, senność

- **WSKAZANIA:** refluks żołądkowo-przełykowy, upośledzenie opróżniania żołądka, wczesny okres po operacjach na jamie brzusznej, wymioty w przebiegu chemio- i radioterapii (skuteczny u 30-40% [60%] chorych leczonych cisplatyną)

- PRZECIWWSKAZANIA: krwawienia z przewodu pokarmowego, niedrożność mechaniczna jelit, perforacje i przetoki żołądkowo-jelitowe, „ostry” brzuch, ciąża, padaczka

DOMPERIDON (MOTILIUM) - nie wykazuje działania ośrodkowego, blokuje receptory dopaminowe w obrębie area postrema, nie przenika przez barierę krew-mózg; w związku z brakiem działania ośrodkowego nie wywołuje działań niepożądanych o charakterze pozapiramidowym;

Lek stosowany z wyboru w chorobie Parkinsona (wymioty wywołane przez lewodopę)

CIZAPRIDE (COORDINAX, PROPULSID) - agonista receptora serotoninowego 5-HT<sub>4</sub>; mechanizm działania polega najprawdopodobniej na uwolnieniu w splocie śródściennym błony mięśniowej przewodu pokarmowego acetylocholiny; rzadko działania niepożądane.