
МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Кафедра фармакологии

АНТИПСИХОТИКИ

(фармакология и клиническое применение)

Учебное пособие для студентов лечебного
и медико-профилактического факультетов

Санкт-Петербург
Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова
2014

УДК 615.21(07)

ББК 52.8

A72

A72 Антипсихотики (фармакология и клиническое применение) :
учебное пособие. – СПб. : Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова,
2014. – 40 с.

Авторский коллектив:

*зав. кафедрой фармакологии СПбГПМУ профессор С.Н. Прошин,
сотрудники кафедры фармакологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова д-р мед.
наук профессор Г.И. Дьячук, доцент Г.Я. Лапкина, сотрудники кафедры
психиатрии СЗГМУ им. И.И. Мечникова зав. кафедрой профессор
Е.В. Снедков, доцент М.А. Соляник*

Учебное пособие подготовлено в соответствии с программой по фармакологии Министерства образования РФ.

Учебное пособие предназначено для студентов лечебного и медико-профилактического факультетов. Кроме того, представленный в пособии материал может быть использован при изучении фармакотерапии клиническими фармакологами, интернами и клиническими ординаторами.

Рецензент: зав. кафедрой патфизиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, д-р мед. наук профессор В.И. Николаев; зав. кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» д-р мед. наук профессор Б.В. Андреев.

Утверждено в качестве учебного пособия методическим советом ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, протокол № 2 от 23 мая 2014 г.

Ил. 2. Табл. 10. Библиогр. : 5 назв.

УДК 615.21(07)

© Коллектив авторов, 2014

© Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова,
2014

ПРЕДИСЛОВИЕ

Ранее рассматриваемый в пособии класс психотропных препаратов назывался нейролептиками. Термин «нейролептики» (в буквальном переводе – «берущие нервную систему») был предложен французскими учеными Жаном Дэлэ и Пьером Деникером, которые в 1950–1960-х годах изучали фармакологические и лечебные свойства самых первых представителей этого класса – хлорпромазина, резерпина и галоперидола. Дэлэ и Деникер сформулировали дефиницию нейролептиков: их терапевтическое действие неотделимо от психомоторных, вегетативных и неврологических изменений.

Отсутствие неврологических побочных эффектов у синтезированного в 1959 г. клозапина из угнетающего воздействия на психомоторную сферу у синтезированного в 1966 г. сульпирида, долгое время считалось исключениями, которые, вроде бы, должны были подтверждать общее правило. Однако с начала 1990-х годов на фармацевтическом рынке стали стремительно появляться совершенно новые препараты, которые оказались способными редуцировать галлюцинаторно-бредовую симптоматику, не воспроизводя при этом неврологические, эмоционально-волевые и когнитивные проявления лекарственного паркинсонизма. Таким образом, терапевтическое действие новых препаратов все же удалось отделить от некогда типичных побочных эффектов. Дефиниция Дэлэ и Деникера утратила прежнюю универсальность. Поэтому весь класс данных препаратов стали именовать антипсихотиками, разделяя его (довольно условно) на две группы. Первую группу образуют антипсихотики первого поколения (АПП) (то есть «типичные», «классические», «конвенциональные» нейролептики), вторую – антипсихотики второго поколения (АВП) («атипичные нейролептики»). В свою очередь, группы подразделяют по химическому строению молекул, по профилям нейрорхимической активности, по потентности, по спектрам клинических эффектов и др.

Принципиальных границ между указанными группами лекарственных средств не существует, ибо АПП в низких дозах обладают большинством свойств АВП. АВП в высоких дозах, наоборот, приобретают все основные свойства АПП. Дело в том, что все используемые ныне антипсихотики так или иначе взаимодействуют с дофаминергической системой мозга. Развитие как терапевтического, так и побочных эффектов во многом обуславливается и степенью сродства (аффинитета) молекулы того или иного антипсихотического препарата к дофаминовым

рецепторам, и скоростью высвобождения этих рецепторов. Прогресс в фармакотерапии психозов происходит благодаря синтезу молекул АВП, обладающих иными механизмами влияния на нейротрансмиссию, разработке инновационных лекарственных форм с улучшенными фармакодинамическими характеристиками и современному дизайну клинических испытаний новых препаратов, позволяющему установить для каждого из них наиболее оптимальные режимы дозирования.

Вместе с появлением более 60 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. К примеру, многие из них, в особенности тиоридазин и сертиндол, могут индуцировать нарушение внутрисердечной проводимости и становиться причиной внезапной смерти. АВП из группы мультирецепторных блокаторов (клозапин, оланзапин, кветиапин) способны приводить к развитию серьезных метаболических осложнений. 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.

Термин «антипсихотики» не вполне удачен. Некоторые АВП малоэффективны при острой психотической продукции и психомоторном возбуждении, но зато способствуют редукции тяжелой, стойкой, инвалидизирующей, считавшейся прежде некурабельной дефицитарной психопатологической симптоматики. Отдельные антипсихотики успешно используются при лечении пограничных психических расстройств и психосоматических заболеваний; они нашли широкое при-

менение в гастроэнтерологической, кардиологической, дерматологической и анестезиологической практике. Таким образом, область применения данного класса психотропных средств являются не только (а некоторых его представителей – и не столько) психозы. С другой стороны, не любой психоз служит показанием для назначения антипсихотика. Психотические симптомы иногда обуславливаются вовсе не гипердофаминергической нейротрансдукцией, а наоборот, истощением запасов дофамина. Таковы, к примеру, механизмы возникновения психозов при болезни Паркинсона, при хроническом злоупотреблении амфетаминами, при ядерных формах шизофрении. Антипсихотики мало пригодны для купирования острых полиморфных психозов аффективной природы, приступов острой кататонии, делириозных и аментивных состояний. Некоторая продуктивная симптоматика вовсе не является дофаминзависимой. Она может быть связана, в частности, с дефицитом гамма-аминомасляной кислоты и/или с избытком глутамата, с серотонинергической или с холинергической дисфункцией, с дисрегуляцией систем вторичных мессенджеров и внутриклеточных белков, с развитием окислительного стресса. Применение дофаминовых блокаторов (антипсихотиков) в этих случаях приводит не только к резкому ухудшению психического состояния больного, но и бывает чревато развитием тяжелых соматоневрологических осложнений. Распознать в реальной практике мозговые механизмы развития того или иного психоза врач-психиатр может лишь исключительно на основании правильной клинической квалификации состояния пациента.

Крайне ошибочны суждения, что все антипсихотики в целом эквивалентно воздействуют на психотическую симптоматику и различаются между собой только по своей мощности. В действительности одни препараты обладают более широким спектром терапевтического действия, тогда как другие – непревзойденной избирательной эффективностью в отношении симптоматики, не поддающейся стандартному лечению. Весьма значительным образом различаются и профили переносимости каждого из представителей данного класса. В каждом отдельном клиническом случае перед врачом стоит очень непростая задача выбора из имеющегося арсенала наиболее оптимального антипсихотического препарата и подбора оптимально сбалансированной для конкретного пациента дозы.

Данное пособие адресовано тем молодым психиатрам и клиническим фармакологам, кто стремится достичь на своем врачебном поприще настоящего профессионального мастерства.

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ АНТИПСИХОТИКОВ

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 психофармакологической эры 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. Так, в 30-е годы прошлого столетия в психиатрическую практику широко вошел препарат резерпин (серпазил) – производное раувольфии змеиной (змеиной). В 1931 г. Сэн и Босэ опубликовали первое сообщение об использовании раувольфии при психических заболеваниях. Вначале было обнаружено, что экстракт раувольфии обладает некоторым антипсихотическим действием. И уже после этого аналогичные свойства были выявлены у очищенного активного алкалоида раувольфии резерпина, впоследствии синтезированного Вудвордом. Как антипсихотическое средство резерпин применялся в дозах, многократно превышающих терапевтические, то есть всегда существовала опасность развития тяжелых побочных эффектов, самый опасный из которых – психотическая форма депрессии, часто приводящая к попыткам суицида. Кроме того, антипсихотический эффект развивался медленно, поэтому впоследствии резерпин стал использоваться только как гипотензивное средство.

В 1952 г. группе французских исследователей (Лабори, Гюгенар, Шерпантье) удалось с успехом применить синтезированный как антиаллергический препарат ларгактил для купирования психомоторного возбуждения у больных шизофренией. Этот год ознаменовал открытие психофармакологической эры и появление важнейшей группы лекарственных препаратов – **антипсихотиков** – как класса психотропных средств, обладающих способностью купировать психомоторное возбуждение различного генеза и ослаблять расстройства восприятия, мышления и социального поведения при психозах. 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. Ла-

бори и сотрудники описали способность хлорпромазина потенцировать действие средств для общей анестезии и вызывать искусственный сон с гипотермией (искусственную гибернацию), не приводя к потере сознания. В 1952 г. Дэлэ и Деникер показали, что это чрезвычайно перспективное антипсихотическое средство не только подавляет возбуждение и тревогу, но и улучшает течение психозов. В 1957 г. эти авторы описали 5 основных признаков нейролептиков: психолептическое действие без снотворного влияния, купирование психомоторного возбуждения, способность купировать психозы (собственно антипсихотическое действие), способность вызывать определенные неврологические реакции и преимущественное воздействие на подкорковые структуры мозга. Уже тогда авторы увидели связь между антипсихотическим эффектом и экстрапирамидными нарушениями, которая в дальнейшем была объяснена дофаминблокирующим механизмом обоих эффектов. 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.

В настоящее время проблема комплексной психиатрической помощи больным с первыми психотическими приступами приобретает все большую актуальность. Следует отметить многоаспектность рассматриваемых вопросов: это и раннее выявление первых признаков развивающегося заболевания с сокращением времени нелеченного психоза, и выбор адекватной терапевтической тактики, и организация поддерживающего и противорецидивного лечения пациентов. На каждом из этих этапов помощь не ограничивается только назначением антипсихотических средств, а включает комплекс фармакотерапевтических и психосоциальных вмешательств, направленных на возможно более полное восстановление социального функционирования и качества жизни больных и их родственников, улучшение когнитивной сферы пациентов.

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 тиоксантенов:
 - 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);

– локсапин.

2. Парциальные агонисты дофаминовых рецепторов:

– аripипразол (абилифай).

3. Другие:

– оланзапин (зипрекса);

– кветиапин (сероквель);

– рисперидон (рисполепт);

– палиперидон (инвега);

– аzenапин (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);

– абилифай-депо (проходит клинические испытания).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТИПСИХОТИКОВ

Механизм действия. Основным объектом воздействия психотропных средств депрессантной направленности являются лимбическая система мозга, гиппокамп, гипоталамус, ретикулярная формация ствола (рис. 1). Нейрохимически у антипсихотиков можно выделить несколько направлений активности:

– блокада постсинаптических рецепторов дофамина, α -адренорецепторов, М-холинорецепторов, H_1 -рецепторов гистамина в мозге и на периферии (хлорпромазин и др.);

– торможение освобождения медиаторов в синаптическую щель и активного захвата их пресинаптическим окончанием, активация MAO, КОМТ и АХЭ;

– активация обмена медиаторов за счет усиления ключевых ферментов синтеза (тирозингидроксилазы, триптофангидроксилазы, холин-ацетилазы) при блокированных постсинаптических рецепторах;

– повышение чувствительности постсинаптических рецепторов к действию медиатора (дофамин и др.) за счет длительной блокады его рецепторов.

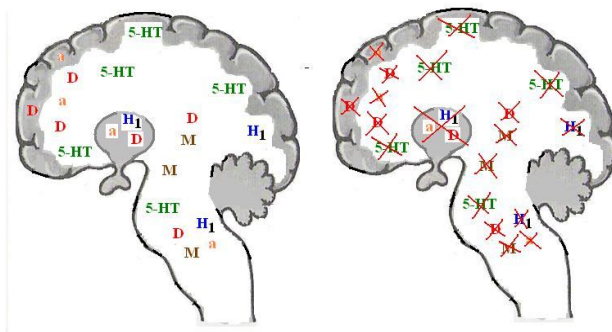


Рис. 1. Рецепторный аппарат ЦНС до воздействия (слева) и после воздействия (справа) антипсихотическими препаратами.

ПОДТИПЫ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Существуют два основных типа нейронов, которые осуществляют взаимодействие между аксональными проекциями дофаминергических терминалей и нейронами пептидергической природы. Одна популяция

проекций идет в энторедунккулярное ядро и сетчатую часть черной субстанции (нигростриатные проекции) и вырабатывает субстанцию Р и диноρφин. 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 диноρφина, а стриопаллидарные 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 стриопаллидарных 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 солакализованы 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 диноρφин.

Клиническое и фармакогенетическое значение многочисленности подтипов рецепторов к дофамину

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 (эйфо-

рию, 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.

Открытие множественности рецепторов к дофамину, без сомнения, стимулировало еще больший интерес к проблеме действия антипсихотиков. Убедительно доказанная высокая гомология многих рецепторов к дофамину и появление атипичных антипсихотиков, таких как сульприд 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. Представленная научной общественности гипотеза была подтверждена данными об отсутствии (или слабой выраженности даже при использовании в высоких дозах, превышающих терапевтические) экстрапирамидных эффектов клозапина. Однако выяснилось, что клозапин в терапевтических дозах, помимо блокады D₂-рецепторов дофамина, блокирует и иные подтипы рецепторов к дофамину и другим нейромедиаторам. Это не позволило утверждать, что антипсихотический эффект антипсихотиков связан исключительно с блокадой D₃- и D₄-рецепторов дофамина, хотя современные исследования радиолигандного связывания агонистов и антагонистов рецепторов дофамина подтвердили увеличение преимущественно количества D₄-рецепторов дофамина в мозге больных шизофренией. Тем не менее, непоколебимым осталось утверждение, что для лечения психических расстройств необходимы лекарственные препараты, обладающие избирательным типом действия, в том числе и на рецепторы к дофамину.

Немаловажно, что полученные данные опровергли исключительную причастность какого-либо одного подтипа рецепторов дофамина к вышеперечисленным нейропсихическим расстройствам. Например, предполагалось, что аномалии по хромосоме 11 являются ключевыми для развития биполярных расстройств. Вместе с тем выяснилось, что гены, кодирующие тирозингидроксилазу, тирозиназу, D₂- и D₄-рецепторы к дофамину, могут локализоваться на хромосоме 11, что опровергает исключительную причастность этих маркеров к патогенезу биполярных

расстройств, по крайней мере, передаваемых по наследству. Генетические исследования особенностей распределения аллелей всех подтипов рецепторов к дофамину у разных народов (японцы, шведы, итальянцы, ирландцы, американцы) также не позволили выявить определенных закономерностей.

Клиническое и фармакологическое значение серотонинергической системы в регуляции психических функций человека

До недавнего времени участию серотонинергических процессов в действии психотропных препаратов уделяли значительно меньше внимания, чем дофаминергическим и адренергическим механизмам. Лечебное действие психотропных препаратов в соответствии с распространенными «адренергическими» гипотезами чаще всего связывают с вмешательством в обмен норадреналина в мозге. Антипсихотическое действие нейролептиков объясняют их центральным адренонегативным эффектом, антидепрессивное действие трициклических антидепрессантов и ингибиторов моноаминоксидазы – центральным адренопозитивным эффектом.

При оценке новых препаратов в экспериментах на животных и при отборе перспективных в качестве антипсихотиков и антидепрессантов средств широко используют разнообразные тесты, в которых определяют взаимодействие этих препаратов с фенаминами как адренергическим стимулятором центральной нервной системы. Стимулирующее действие фенамина и холинолитиков опосредуется, по-видимому, высвобождением серотонина мозга. Влияние психотропных препаратов на серотонинергические процессы в организме, как известно, весьма сложно, затрагивает различные звенья обмена серотонина, на каждом из которых проявляется неоднозначно, а часто и разнонаправленно. Какой эффект – серотонинопозитивный или серотонинонегативный – будет преобладать в целом организме, зависит от множества факторов: дозы препарата, вида животного, интенсивности серотонинергических процессов, на фоне которых действует препарат, соотношения центрального и периферического серотонинергического воздействия препарата, соотношения влияний препарата на серотонинергические процессы в разных структурах мозга и др.

В настоящее время можно считать установленным, что серотонин, наряду с катехоламинами, играет важную роль в нормальном функционировании мозга. Психотропное действие многих препаратов связыва-

ется с их воздействием на серотонинореактивные системы мозга. Физиологическая роль серотонина в отдельных мозговых структурах (особенно таких, где концентрация его наибольшая, как гипоталамус, некоторые лимбические структуры) остается неясной. Учитывая сложность морфологической и функциональной организации мозга, естественно ожидать, что функциональное значение серотонина в разных мозговых системах окажется различным, как и чувствительность различных серотонинореактивных структур к данному лекарственному препарату.

Уместно напомнить, что одним из оснований для наших представлений о функциональной значимости серотонинореактивных систем мозга является то обстоятельство, что почти все известные психотропные препараты активно влияют на вызываемые серотонином реакции на периферии. Так, например, самый известный галлюциноген – диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД-25, ДЛК) и родоначальник всех антипсихотиков – хлорпромазин (аминазин, ларгактил) обладают сильным антисеротониновым действием на периферии. Именно исходя из такого периферического действия, обычно делается предположение, что аналогичное влияние эти препараты оказывают и на центральные структуры и что это является важным или определяющим (в случае ДЛК) для их психотропного эффекта. В основе такого предположения лежит более или менее четко осознанное допущение о прямой корреляции между периферическим и центральным антисеротониновым действием. Действительно, исследования фармакодинамики атипичных антипсихотиков показали, что эти препараты обладают выраженной способностью блокировать $5HT_{2C}$ – серотониновые рецепторы. Именно с этой способностью атипичных антипсихотиков связывают положительное влияние на негативные расстройства у больных шизофренией и отсутствие выраженных экстрапирамидных расстройств.

Известно, что негативные расстройства у пациентов с шизофренией связаны с гипофункцией дофаминергических нейронов мезокортикального допаминового тракта. Влияние атипичных антипсихотиков на выраженность негативных расстройств связывают с блокадой $5HT_{2C}$ -рецепторов в префронтальной коре головного мозга, где серотонинергическая система оказывает на дофаминергическую модулирующее влияние. Результатом сбалансированной блокады D_2 - и $5HT_{2C}$ -рецепторов является эффективность атипичных антипсихотиков, таких, как клозапин, при неэффективности типичных нейролептиков.

СПЕКТР ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АНТИПСИХОТИКОВ

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 психических 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.

СЕДАТИВНАЯ И АНТИПСИХОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АНТИПСИХОТИКОВ

1. Глобальное антипсихотическое (инцизивное) действие – способность препарата купировать различные проявления психотического состояния и препятствовать прогрессивности заболевания.

2. Седативное действие – купирование различных форм возбуждения.

3. Активирующее (дезингибирующее) действие – редуцирование апатоабулической симптоматики.

4. Депрессогенное действие – способность препаратов вызывать специфические нейролептические депрессии.

5. Нейротропное действие – способность препаратов вызывать спектр неврологических нарушений от преходящих (острые дискинезии, акатизия) до хронических (поздняя дискинезия).

6. Соматотропное действие – способность препаратов вызывать вегетативные и эндокринные побочные эффекты.

Эффект психотропной активности определяется соотношением седативной (нейролептической) и антипсихотической активности препаратов (табл. 1).

Таблица 1

Спектр психотропной активности антипсихотиков

Преобладающие свойства	Препараты	Механизм действия	Эффекты
Седативные	Хлорпромазин, левомепромазин, дроперидол, клозапин, хлорпро-тиксен	α -Адреноблоки-рующее, антигис-таминное, дофа-минолитическое действие, блокада М-холинорецепто-ров	Устранение психомоторно-го возбуждения, замедле-ние движения речи, вя-лость, апатия, общая пси-хическая заторможенность, сонливость, снижение ре-акции на внешние стимулы
Антипсихо-тические	Этаперазин, фре-нолон, трифта-зин, галоперидол, пимозид, три-флуперидол, кло-запин, риспери-дон, арипипразол	Антисеротонино-вое, дофаминоли-тическое действие (D ₂ -рецепторы)	Подавление симптомов галлюциноза, бреда, мании; устранение стойких изме-нений личности, усиление побуждений к инициативе, интереса к окружающему

Выраженность седативного либо антипсихотического эффекта лежит в основе клинического деления антипсихотиков на седативные и инцизивные (табл. 2). Такое деление имеет большое значение в клинике, поскольку психотические расстройства могут протекать как в форме психомоторного возбуждения, так и в форме психомоторной заторможенности. В первом случае психоз, сопровождающийся общим возбуждением, беспокойством, агрессивностью (например, при шизофрении, маниакальном возбуждении, острых алкогольных психозах), требует назначения антипсихотиков из группы седативных. Если же у пациента отмечаются галлюцинации, бред, асоциальные нарушения поведения, целесообразно назначение инцизивных антипсихотиков. В эту группу можно отнести и атипичные антипсихотики (клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин и др.), у которых сохраняется высокая антипсихотическая активность при умеренном депрессантном влиянии на функции ЦНС. После их приема у больных уменьшаются симптомы тревоги, страха, улучшается настроение, контакт с другими людьми. Антипсихотики со слабым седативным эффектом и выраженным дезингибирующим действием применяют у больных шизофренией с преобладанием негативных расстройств (флюанксол).

Таблица 2

**Седативное и антипсихотическое действие антипсихотиков
и хлорпромазиновые эквиваленты (ХЭ)**

Нейролептик	Седативное действие	Антипсихотическое действие	Хлорпромазиновый эквивалент
Хлорпромазин	++++	++	1,0
Левомепромазин	++++	+	1,6
Клозапин	++++	+++	1,0
Тиоридазин	+++	+	1,5
Хлорпротиксен	+++	++	2,0
Перициазин	+++	+	5,0
Зуклопентиксол	+++	++	4,0
Перфеназин	++	++	6,0
Трифлуперазин	++	+++	6,0
Галоперидол	++	+++	30,0
Флупентиксол	++	+++	20,0
Оланзапин	++	++	15,0
Трифлуперидол	++	++++	40,0
Дроперидол	++	++++	50,0

Нейролептик	Седативное действие	Антипсихотическое действие	Хлорпромазиновый эквивалент
Сертиндол	+	++	20,0
Флуфеназин	+	+++	35,0
Тиопроперазин	+	++++	15,0
Сероквель	+	++	1,0
Рисперидон	+	++	35,0
Тиаприд	+	+	1,0
Сульпирид	+	++	0,5
Зипразидон	+	++	3,0

Примечание. ++++ – сильный эффект; +++ – выраженный эффект; ++ – умеренный эффект; + – слабый эффект.

Для оценки антипсихотика в нужной дозе для пациента и для стандартизации исследований эффективности используют условную единицу – «хлорпромазиновый эквивалент». Согласно концепции «хлорпромазиновых эквивалентов» эффективность всех нейролептиков сопоставима при применении адекватных доз, уровень которых определяется индивидуальной мощностью антипсихотического действия препарата. В связи с этим все нейролептики могут считаться взаимозаменяемыми. «Хлорпромазиновый эквивалент» – это показатель, показывающий во сколько раз данный антипсихотик активнее хлорпромазина по антипсихотическому эффекту.

Другие стороны фармакодинамики антипсихотиков представлены в табл. 3.

Таблица 3

Фармакодинамические свойства антипсихотиков

Эффекты	Препараты
Потенцирование наркоза и анальгезии	Дроперидол, левомепромазин (тизерцин), хлорпромазин
Противорвотное действие	Пимозид, галоперидол, дроперидол, тизетилперазин (торекан), этаперазин, хлорпромазин
Гипотермическое действие	Хлорпротиксен, хлорпромазин, промазин (пропазин), левомепромазин
Гипотензивное действие	Хлорпромазин, этаперазин, дроперидол
Противогистаминное (центральное и периферическое) действие	Хлорпромазин, левомепромазин, промазин, дроперидол
Снижение мышечного тонуса и моторной активности	Хлорпромазин, левомепромазин

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АНТИПСИХОТИКОВ

1. *В психиатрической клинике:*

а) острые и хронические психозы различной этиологии (шизофрения, аффективные психозы, органические заболевания головного мозга, интоксикационные психозы и пр.);

б) профилактика обострений и поддерживающая терапия при хронических психических расстройствах (шизофрения, хронические органические психозы);

в) состояния психомоторного возбуждения различной природы, реактивные состояния с преобладанием аффективных состояний, тревоги, страха, беспокойства.

Для купирования острых состояний, сопровождающихся психомоторным возбуждением, используют антипсихотики с выраженным седативным эффектом (галоперидол, азалептин). В дальнейшем для поддерживающей терапии предпочтительнее переход на атипичные антипсихотики или пролонгированные формы антипсихотиков. Продолжительность лечения зависит от заболевания. При хронических заболеваниях, таких, как шизофрения, чаще всего показана неопределенно длительная поддерживающая терапия.

2. *В терапевтической, неврологической клинике:*

а) тошнота и рвота различной природы, икота (пимозид, галоперидол, этаперазин), за исключением рвоты у беременных из-за возможного тератогенного действия;

б) травматический и ожоговый шок (нейролептики с α -адренолитической активностью для улучшения микроциркуляции, например, хлорпромазин, тизерцин в малых дозах);

в) проведение нейролептаналгезии как метода хирургического обезболивания (дроперидол + фентанил), потенцирование аналгезии при тяжелых ожогах, иноперабельных опухолях (дроперидол, хлорпромазин).

ТИПИЧНЫЕ АНТИПСИХОТИКИ. ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Антипсихотический эффект связан с блокадой дофаминовых рецепторов дофаминергических нейронов в мезолимбическом отделе головного мозга. Основные преимущества связаны с наличием у ряда препа-

ратов седативного и выраженного антипсихотического эффекта (галоперидол, клопиксол), а также с наличием форм для парентерального использования, что делает эти препараты предпочтительнее при необходимости быстрого купирования различных форм психомоторного возбуждения и острых психотических состояний. Побочные эффекты и осложнения связаны с блокадой D₁-, D₂-, D₃-, D₄-рецепторов в базальных ганглиях и черной субстанции, гипоталамусе, мезокортикальном дофаминовом пути, а также с блокадой альфа- и бета-адренорецепторов, гистаминовых, мускариновых рецепторов. Подробно побочные эффекты и осложнения при терапии типичными антипсихотиками будут описаны ниже.

В табл. 4 представлены наиболее распространенные типичные нейролептики с указанием средних терапевтических доз.

Таблица 4

Средние суточные дозы типичных антипсихотиков

Название лекарства	Средняя суточная доза, мг/день
Типичные (классические) антипсихотики	
<i>Низкопотентные:</i>	
хлорпромазин (аминазин)	300
тиоридазин (меллерил, сонапакс)	200
хлорпротиксен	300
<i>Высокопотентные (инцизивные):</i>	
галоперидол	15
тиопроперазин (мажептил)	20
зуклопентиксол (клопиксол)	30
неулептил	30
трифлюоперазин (трифтазин, стелазин)	30
флюфеназин (модитен)	8
<i>Дезингибирующие:</i>	
флюпентиксол (флюанксол)	5–12
сульпирид (эглонил)	200–600
тиапридал (тиаприд)	300

Выраженность психических и неврологических побочных эффектов, а также отсутствие терапевтического влияния на негативные расстройства ограничивают использование традиционных антипсихотиков

для длительной поддерживающей терапии при хронических психических заболеваниях.

В низких дозах некоторые типичные антипсихотики оказывают дезингибирующий эффект, стимулируя дофаминовую нейротрансмиссию за счет частичной блокады пресинаптических рецепторов (сульпирид, флюанксол). Эти препараты в низких дозах используют у пациентов с преобладанием в клинической картине дефицитарных симптомов. Однако, применение типичных антипсихотиков с наличием в спектре психотропной активности антидефицитарного действия может сопровождаться развитием обострений психопатологической симптоматики («психозы сверхчувствительности»). Для уменьшения риска эксацербации продуктивной симптоматики при применении дезингибирующих нейролептиков рекомендуется сопутствующее применение пролонгированных форм препаратов, что в свою очередь может свести на нет дезингибирующий эффект.

Замещенные бензамиды (сульпирид, тиапридал) практически не имеют антихолинергических эффектов и редко вызывают побочные явления в виде экстрапирамидных расстройств. Поэтому эти препараты целесообразно использовать в антипсихотических дозах у больных с высокой предрасположенностью к развитию экстрапирамидных симптомов. Кроме того, эти препараты способны подавлять позднюю дискинезию, вызванную инцизивными антипсихотиками. В связи с этими особенностями замещенных бензамидов некоторые специалисты относят эти препараты к атипичным антипсихотикам.

АТИПИЧНЫЕ АНТИПСИХОТИКИ. ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Главной отличительной чертой атипичных антипсихотиков по сравнению с типичными является способность влиять на негативную симптоматику путем опосредованной стимуляции дофаминергической передачи в корковых областях.

Атипичные антипсихотики (АА) по механизму действия можно разделить на 2 группы.

1-я группа – АА – мультирецепторные блокаторы. В механизме их действия преобладает серотонин-дофаминовый антагонизм ($5HT_{2A}/D_2$), который сочетается с достаточно выраженным аффинитетом и к другим рецепторам – в частности, холинергическим (M_1), α -адренергическим и гистаминовым (H_1). При этом $5HT_{2A}$ -рецепторы

блокируются сильнее, чем дофаминовые рецепторы, что определяет очень низкую частоту развития экстрапирамидных побочных явлений. При выраженном антипсихотическом эффекте эти препараты способны влиять и на негативную симптоматику. Но обладая выраженными адренолитическими и антигистаминными свойствами, они оказывают выраженные седативный и гипотензивный эффекты, а также могут вызывать повышение массы тела. К первой группе относятся клозапин (азалептин, лепонекс), оланзапин (зипрекса) и кветиапин (сероквель), азепаин (сафрис).

2-я группа – АА с селективным механизмом действия. Вторая группа включает следующие подгруппы:

1) селективные серотонин-дофаминовые антагонисты – рисперидон (рисполепт), палиперидон (инвега), сертиндол (сердолепт) и zipрасидон (зелдокс). Эти антипсихотики сбалансированно блокируют D_2 - и $5HT_{2A}$ -рецепторы, и в умеренной степени альфа-адренорецепторы. Для них характерным является выраженный антипсихотический эффект при слабой выраженности экстрапирамидных побочных явлений, слабой или умеренной гиперпролактинемией и умеренными адренолитическими свойствами (гипотензивные реакции);

2) парциальный агонист D_2 -/ $5HT_{1A}$ -рецепторов и антагонист $5HT_{2A}$ -рецепторов. К этой подгруппе относится единственный препарат – арипипразол (абилифай). Арипипразол селективно блокирует дофаминовые рецепторы 2-го и 3-го типов (D_2/D_3), причем в префронтальной области – пресинаптические (усиливая высвобождение дофамина), а в лимбической – постсинаптические (блокируя дофаминовую трансмиссию). Такое действие сопровождается антидефицитарным клиническим эффектом.

При наличии хорошего антипсихотического действия атипичные антипсихотики более эффективны при лечении негативной симптоматики и когнитивных нарушений по сравнению с традиционными нейролептиками (табл. 5). Нередко АА оказываются эффективными при резистентности симптоматики к типичным антипсихотикам. Также их отличает от традиционных антипсихотиков лучшая переносимость, с чем связаны более высокая приверженность к режиму терапии, снижение числа рецидивов и более высокий уровень социально-трудовой адаптации.

Атипичные антипсихотики отличаются от типичных несомненными достоинствами. Тем не менее, оба класса препаратов отнюдь не лишены недостатков (табл. 6).

Таблица 5

Средние суточные дозы атипичных антипсихотиков

Препарат	Средняя суточная доза, мг/день
Клозапин (азалептин, лепонекс)	300
Оланзапин (зипрекса)	15
Азенапин (сафрис)	20
Кветиапин (сероквель)	400–600
Рisperидон (рисполепт)	4
Палиперидон (инвега)	6
Зипрасидон (зелдокс)	80
Сертиндол (сердолект)	12–16
Арипипразол (абилифай)	15

Таблица 6

Атипичные и типичные антипсихотики: достоинства и недостатки

	Типичные антипсихотики	Атипичные антипсихотики
Основные различия	В антипродуктивных дозах часто воспроизводят неврологические, эмоционально-волевые и когнитивные симптомы паркинсонизма	В терапевтическом диапазоне доз не вызывают ЭПС, не усугубляют анергию, обеднение мышления, аффектов и мотиваций, не угнетают когнитивную сферу
	Могут индуцировать изменения аффективного фона (дисфории, депрессия)	Способствуют нормализации аффективных нарушений
	Высокая частота фармакорезистентности	Некоторые АА позволяют преодолеть фармакорезистентность
	В низких дозах обладают отдельными свойствами атипичных антипсихотиков	В высоких дозах приобретают основные свойства классических нейролептиков
Главные проблемы	<i>Эффективность</i>	
	Слабое влияние на негативную симптоматику или ее углубление; когнитивный дефицит	Не все АА эффективно устраняют острую продуктивную симптоматику и психотическую тревогу
	<i>Комплаенс</i>	
	Акинезия, анергия, дисфория	Высокая стоимость
	<i>Переносимость</i>	
Экстрапирамидный синдром	Увеличение массы тела	
Холинолитические побочные эффекты	Гиперпролактинемия	
	<i>Безопасность</i>	
Поздняя дискинезия	Метаболические нарушения, диабет	

КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ И ВЫБОР ПРЕПАРАТА

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 (табл. 7) 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.

Таблица 7

Выбор антипсихотиков при различных психических и невротических синдромах и состояниях

Синдром	Препарат	Эффект
Психомоторное возбуждение разного генеза, дебют или рецидив шизофрении с возбуждением, кататонией, психопатическое возбуждение с агрессивностью	Хлорпромазин, тизерцин, галоперидол, клопиксол-акуфаз	Седативный, антипсихотический
Острые и хронические бредовые состояния, галлюцинаторно-бредовые, галлюцинозы	Галоперидол, трифтазин, рисперидон, палиперидон, оланзапин, арипипразол, кветиапин	Антипсихотический
Как средство поддерживающей терапии при хронических психических расстройствах	Рисперидон, палиперидон, оланзапин, арипипразол, кветиапин, модитен-депо, флюанксол-депо, сероквель-хроно, рисполепт-конста, ксеплион	Антипсихотический
Как средство, препятствующее нарастанию негативных расстройств	Рисперидон, палиперидон, рисполепт-конста, ксеплион, оланзапин, арипипразол, кветиапин, сульпирид, амисульпирид	Дезингибирующий
Абстинентный синдром при алкоголизме и наркомании	Сульпирид, тиоридазин, тиапридал	
Рвота разного генеза	Пимозид, галоперидол, торекан, этаперазин	Противорвотный
Травматический или ожоговый шок*	Хлорпромазин, тизерцин в малых дозах	Вегетотропный, улучшение микроциркуляции
Нейролептаналгезия	Дроперидол	Потенцирование действия наркотических анальгетиков

Синдром	Препарат	Эффект
Психовегетативные нарушения	Френолон, тиоридазин, триседил	Вегетостабилизирующий
Хроническая спастичность	Тиоридазин, неулентил, мажептил	Миорелаксирующий

*Как составная часть комплексной терапии.

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.

К комбинации антипсихотиков прибегают, когда необходимо быстро купировать выраженное возбуждение. В этих случаях есть предпочтительные сочетания, например, галоперидол с хлорпромазином или галоперидол с азалептином. В ряде случаев избежать одновременного назначения двух антипсихотиков позволяет комбинирование антипсихотика и бензодиазепинов (например, галоперидол и феназепам). Бензодиазепиновые транквилизаторы потенцируют седативный, а в ряде случаев и антипсихотический эффект антипсихотиков, когда одним из синдромообразующих элементов является психотическая тревога. Также польза от комбинации антипсихотиков и транквилизаторов связана с тем, что последние, как условно более безопасные препараты, позволяют использовать антипсихотики, как препараты с худшим профилем безопасности, в меньших дозах.

При купировании возбуждения в рамках маниакальных состояний антипсихотические препараты часто комбинируются с препаратами лития и другими нормотимиками. В этих случаях использование антипсихотиков позволяет, во-первых, быстро купировать возбуждение, во-вторых, препятствовать повторному развитию возбуждения до тех пор, пока не разовьется антиманиакальный эффект нормотимиков (обычно для этого требуется 10–14 дней).

Седативный эффект антипсихотиков развивается уже в первый час после приема препарата. В среднем купирование возбуждения происходит в течение 1–3 дней терапии антипсихотиками с выраженным седативным эффектом. При крайней степени возбуждения, при неэффективности средних терапевтических доз используют тактику «быстрой нейролептизации», когда доза антипсихотика наращивается до максимальной в течение нескольких часов. Однако эта тактика в настоящее время используется очень редко в связи с высоким риском развития осложнений.

При острых состояниях быстрее проявляется и антипсихотический эффект, в некоторых случаях уже одновременно с седативным (например, при остром галлюцинозе). В большинстве случаев антипсихотический эффект развивается постепенно, в течение нескольких недель терапии. Обычно устойчивый антипсихотический эффект развивается спустя 3–6 нед терапии. Когда отмечается значительная редукция психотической симптоматики на низких или средних терапевтической дозе и при хорошей переносимости, то эту же дозу можно сохранить для длительной поддерживающей терапии. Если для купирования острого состояния потребовалось применение высоких терапевтических доз, то после развития антипсихотического эффекта дозу антипсихотика постепенно снижают до средней терапевтической. В случаях, когда купирование острого состояния проводилось с назначением двух и более антипсихотиков, то при достижении устойчивого антипсихотического эффекта рекомендуется постепенная отмена одного из препаратов с последующим переходом на монотерапию.

Суточные дозы традиционных нейролептиков обычно назначают в 2–3 приема. Большинство атипичных антипсихотиков имеет более длительный период полувыведения, поэтому многие из них назначают один раз в сутки.

Прогнозировать эффективность антипсихотической терапии сложно в связи с участием множества известных и еще неизвестных факторов в проявлении антипсихотического эффекта в каждом конкретном случае. В целом на хороший прогноз терапии могут указывать следующие признаки: острое начало заболевания (обострения), психомоторное возбуждение, выраженные тревога и страх, аффективная насыщенность болезненных переживаний, отсутствие систематизированных бредовых идей, высокий уровень социального функционирования в преморбиде, хорошая эффективность антипсихотической терапии в прошлом, положительный эффект после первых приемов антипсихотика. Примерно у

75% больных острыми психозами или при обострениях хронических психозов применение антипсихотиков приводит к полной редукции психотической симптоматики. При непрерывных, хронически протекающих формах заболеваний эффективность антипсихотического действия снижается.

При отсутствии в течение 3–4 нед выраженного антипсихотического эффекта дозу увеличивают до высоких терапевтических. Если еще через 3–4 нед не наблюдается терапевтического эффекта, то путем перекрестной титрации проводят назначение антипсихотика другой химической структуры.

При выявлении фармакорезистентности к антипсихотической терапии прибегают к назначению клозапина в средних и высоких терапевтических дозах или проводят комбинированную терапию двумя антипсихотиками разной химической структуры. В среднем фармакорезистентность при антипсихотической терапии достигает 25%.

Поскольку основными показаниями к назначению антипсихотических препаратов являются острые и хронические психотические состояния, состояния психомоторного возбуждения различного генеза, то в зависимости от этиологии длительность терапии антипсихотиками может значительно различаться. Например, при симптоматических психозах или острых интоксикационных психозах может потребоваться 2–3 дня антипсихотической терапии. В то же время при шизофрении антипсихотическая терапия проводится длительно, иногда десятки лет, с целью профилактики обострений, сдерживания прогрессирования заболевания, купирования резидуальных продуктивных и негативных симптомов.

При необходимости длительного использования антипсихотиков встает еще одна важная проблема, связанная с соблюдением пациентами врачебных рекомендаций. Часто пациенты бросают прием поддерживающей антипсихотической терапии в связи с отсутствием критики к тяжести психического расстройства и понимания необходимости длительной поддерживающей терапии. Но в ряде случаев пациенты прекращают принимать антипсихотики в связи с развитием у них труднопереносимых побочных эффектов и осложнений, ухудшающих качество жизни пациентов или представляющих самостоятельную медицинскую проблему, требующую специфической терапии.

Для повышения приверженности к соблюдению врачебных рекомендаций при планировании длительной терапии антипсихотиками необходимо придерживаться следующих принципов.

- Преимущественное использование монотерапии. Следует избегать комбинаций препаратов, так как при этом снижается приверженность к соблюдению рекомендаций.

- Индивидуальный подбор антипсихотического препарата на основании характера течения заболевания, этапа заболевания, лекарственного анамнеза, сопутствующей патологии.

- Индивидуальный подбор минимальной эффективной дозы для поддерживающей терапии с минимальным риском развития побочных эффектов и осложнений.

- Проведение психообразовательных бесед, которые включают в том числе разъяснение пациенту и (или) его близким необходимости поддерживающей терапии с объяснением пользы от лечения и возможных рисков. Например, необходимо рассказать о снижении частоты обострений заболевания, о возможных побочных эффектах терапии и о мерах, которые необходимо принять в случае их развития.

- Для поддерживающей терапии при шизофрении в настоящее время отдается предпочтение атипичным антипсихотикам в связи с лучшей их переносимостью и положительным влиянием на негативную симптоматику.

- Препаратами выбора для поддерживающей терапии, особенно в случаях, когда пациенты не следуют врачебным предписаниям, являются пролонгированные формы антипсихотиков. Их преимуществами являются: непрерывное терапевтическое воздействие, надежный контроль за приемом антипсихотика, более стабильная концентрация и более низкая суммарная доза препарата в крови, а также более удобный режим приема.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ

Побочные эффекты и осложнения зависят от принадлежности препарата к той или иной химической группе.

1. **Экстрапирамидные расстройства** являются наиболее часто встречаемыми при использовании классических антипсихотиков. Проявляются у 25–40% пациентов в форме ранних дискинезий, акатизий, лекарственного паркинсонизма и поздних дискинезий. Экстрапирамидные расстройства чаще возникают при использовании пиперазиновых производных фенотиазина и тиоксантена, а также бутирофенонов. Экстрапирамидные расстройства проявляются преимущественно при использовании антипсихотиков сильного действия в средних дозах и больших дозах препаратов широкого спектра (слабого, седативного действия). Для проявления этих расстройств имеет значение предрасположенность организма. Риск возникновения экстрапирамидных расстройств значительно снижается при назначении специальных антипаркинсонических корректоров – акинетона, амизила, тремблекса, циклодола, пипольфена – с самого начала терапии антипсихотиками, особенно если используются сильные антипсихотики. Значительно реже экстрапирамидные расстройства встречаются при лечении атипичными антипсихотиками – клозапином, азенапином, оланзапином. В целом риск развития экстрапирамидных нарушений является дозозависимым. Экстрапирамидные расстройства не поддаются лечению активаторами рецепторов дофамина, такими, как леводопа и бромокриптин.

Ранние дискинезии – острые дистонические реакции, острые дистонии, пароксизмальные дискинезии. У 2–3% получающих данную терапию больных ранние дискинезии обычно возникают во второй половине дня и проявляются периодическими или постоянными сокращениями мышц в области рта, его открытием, выталкиванием языка, отведением взгляда в стороны и вверх, отклонением шеи в сторону или назад, спазмом мышц таза, «ладьевидным» животом и др. Спазмы сопровождаются вегетативными проявлениями (потливостью, ускоренным пульсом, повышенным артериальным давлением, расширением зрачков, сухостью во рту и др.), расстройствами психики (страхом, ощущением угрозы для жизни, сужением сознания, возбуждением и др.). Продолжительность реакций – от нескольких часов до одних суток.

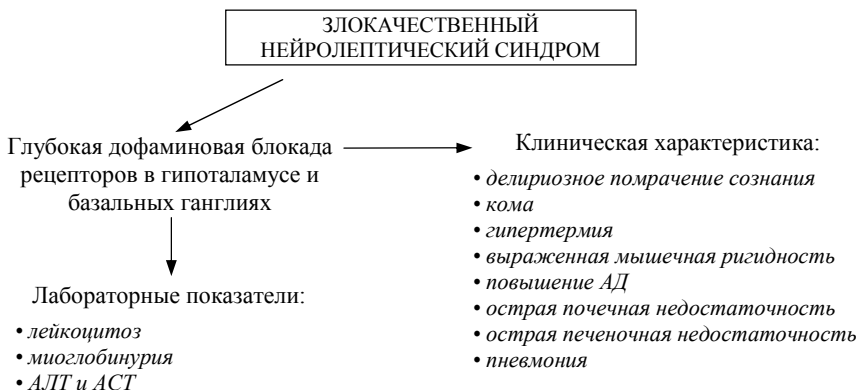
Акатизия – чувство неусидчивости, «беспокойства в ногах», сочетающееся с такинезией (потребностью двигаться, менять положение)

и сопровождающееся чувством дискомфорта. В тяжелых случаях акатизия сопровождается тревогой, ажитацией, расстройствами сна. Проявляется к третьей–четвертой неделе от начала терапии антипсихотиками, но иногда может наступать спустя 5–6 сут. Больной напряжен, беспрестанно двигается по комнате, а если лежит, то ворочается с боку на бок. При особенно выраженной интенсивности синдрома больной, разговаривая с собеседником, прохаживается по комнате, топчется на одном месте. К вечеру акатизия усиливается.

Паркинсонизм. Отдельные симптомы лекарственного паркинсонизма могут встречаться в 90% случаев. Их выраженность и количество во многом зависят от применяемых доз антипсихотиков. Лекарственный паркинсонизм может проявляться в виде акинезий, скованности, тремора конечностей, паркинсонической дискинезии, вегетативных и психических проявлений. Акинезия (обездвиженность вследствие прекращения произвольных движений) может проявиться уже в первый день лечения, скованность – к 3–7-м суткам. Выраженный паркинсонический синдром обычно формируется ко 2–4-й неделе и проходит через 2–4 нед после отмены антипсихотиков, но в отдельных случаях может удерживаться даже более 6 мес. Этот вид расстройств встречается чаще у женщин среднего и пожилого возраста.

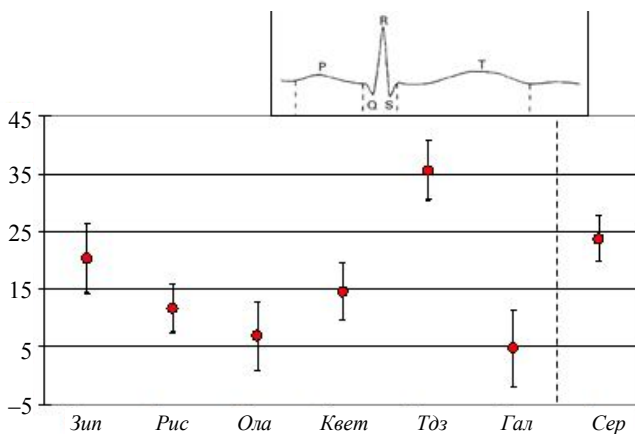
Поздние дискинезии (тардивная дискинезия). Как ясно из названия, данный вид расстройства возникает после длительного лечения антипсихотиками (в среднем через 2 года). В этих случаях нет корреляции с видом препарата, дозами и особенностями лечения на более ранних стадиях, в том числе с предшествующими экстрапирамидными нарушениями. Поздняя дискинезия, скорее всего, является следствием гиперчувствительности D₂-рецепторов дофамина в базальных ганглиях, развивающейся при длительном применении типичных антипсихотиков. Встречается с частотой от 3 до 47% в зависимости от контингента больных. Риск развития возрастает на 3% с каждым годом лечения. Он выше у женщин при наличии аффективных расстройств, выраженных экстрапирамидных симптомах, после проведения электросудорожной терапии. Чаще всего поздние дискинезии проявляются оральными симптомами – непроизвольными, координированными, ритмичными, стереотипными движениями либо гиперкинезами (реже) в виде миоклоний, тиков или дистоническими синдромами типа спастической кривошеи и др. Оральные дискинезии встречаются чаще после 50 лет у женщин, синдром типа спастической кривошеи – между 20 и 30 годами, чаще у мужчин.

Злокачественный нейролептический синдром – следствие глубокой дофаминовой блокады рецепторов в гипоталамусе и/или базальных ганглиях при лечении мощными антипсихотиками типа галоперидола. Проявляется делириозным помрачением сознания, комой, гипертермией, выраженной мышечной ригидностью, повышенным артериальным давлением. Выявляется лейкоцитоз, миоглобинурия, острая почечная и печеночная недостаточность, пневмония. Смертность достигает 12–14%.



2. Расстройства **вегетативной** и **других систем**. Осложнения со стороны *сердечно-сосудистой системы* проявляются кардиотоксичностью – замедлением реполяризации в миокарде с удлинением интервала Q–T, что повышает риск развития у пациента внезапных аритмий со смертельным исходом. Наибольший риск этого осложнения наблюдается у лиц, леченных тиоридазином (сонапакс, меллерил, аптоиоридазин). Кроме того, к осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы также относятся постуральная гипотензия, тахикардия (реже брадикардия). Сравнительная характеристика влияния классических и атипичных антипсихотиков на сердечно-сосудистую систему представлена на рис. 2. Осложнения со стороны *желудочно-кишечного тракта* характеризуются изменением аппетита, увеличением массы тела, поносами, развитием М-холинолитических эффектов – запорами, сухостью во рту, тошнотой. Гепатотоксическое действие чаще всего встречается при лечении производными фенотиазина, возникает желтуха вследствие холестаза из-за паралича внутрипеченочных желчных ходов.

СРЕДНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ИНТЕРВАЛА Q-T_c (мс)



Q-T_c в сравнении с исходным значением CI=95% Lindström et al. в печати
Glassman & Bigger, 2001; FDA, 2000

Рис. 2. Сравнительная характеристика влияния классических и атипичных антипсихотиков на сердечно-сосудистую систему.

Зип – зипрекса, *Рис* – рисперидон, *Ола* – оланзапин, *Квет* – кветиапин, *Тдз* – тиоридазин, *Гал* – галоперидол, *Сер* – сертиндол.

Осложнения со стороны *гормональной системы* связаны с дофаминоблокирующей активностью антипсихотиков в гипоталамусе: повышается выработка пролактина, что проявляется в виде дисменореи, олигоменореи и псевдогермафродитизма у женщин, гинекомастии и задержки эякуляции у мужчин, снижении либидо вследствие блокады рецепторов разного типа мезокортиколимбической системы, галактореи, гирсутизма. Следует отметить, что некоторые атипичные антипсихотики, такие как рисперидон и амисульприд также могут вызывать гиперпролактинемию.

Нарушения *гемопоза* в форме агранулоцитоза и гемолитической анемии, характерны для производных фенотиазина, клозапина. Из *других побочных эффектов* следует отметить фотосенсибилизацию, дерматиты, пигментацию кожи, сочетающейся с пигментацией преломляющихся сред глаза (помутнение хрусталика), нечеткость зрения (Мхолинолитический эффект антипсихотиков), возможны кожные аллергические реакции, задержка мочи.

Таблица 8

Частота побочных эффектов

Побочный эффект	Галоперидол	Рisperидон	Оланзапин	Кветиапин	Клозапин	Эмисульприд
Акинаторигидный синдром	21 (70%)	2 (6%)	3 (10%)	0	0	7 (23%)
Акатизия	15 (50%)	6 (20%)	4 (13%)	0	0	6 (20%)
Сонливость в течение дня	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	6 (20%)	9 (30%)	0
Аменорея	3 (10%)	5 (15%)	2 (6%)	0	3 (10%)	4 (13%)
Увеличение массы тела	2 (6%)	5 (15%)	15 (30%)	0	15 (50%)	0
Тошнота	2 (6%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	2 (6%)	2 (6%)
Слюнотечение	0	0	2 (6%)	0	6 (20%)	0
Головная боль	0	0	0	3 (10%)	0	0
Бессонница	0	2 (6%)	1 (3%)	0	0	5 (15%)

Из табл. 8 следует, что атипичные антипсихотики в целом значительно реже вызывают такие труднопереносимые явления, как акатизия и ЭПС, чем традиционные антипсихотики (галоперидол). Поэтому именно атипичные антипсихотики в настоящее время все более широко применяются для длительной противорецидивной поддерживающей терапии. Однако с известными проблемами переносимости и безопасности приходится сталкиваться и при терапии атипичными антипсихотиками. Например, мультирецпторные блокаторы вызывают более частое и более выраженное увеличение массы тела (в результате блокады H_1 -рецепторов), которое может не только иметь косметическое значение для пациента, но и способствовать формированию фармакорезистентности, а при андронидном варианте ожирения – развитию диабета. Помимо более частого развития холинолитических побочных эффектов (задержка мочи, сухость во рту, запоры и т. п.), с блокадой M_1 -рецепторов некоторые исследователи связывают развитие дислипидемии и, как следствие ее, диабета и атеросклероза (табл. 9).

Риск развития метаболических осложнений при использовании клозапина, оланзапина или кветиапина можно свести к минимуму, если перед их назначением и в процессе терапии соблюдать определенные предосторожности. Во-первых, следует учитывать факторы риска, к которым относятся: возраст не более 45 лет, ожирение, дислипидемия,

артериальная гипертензия, малоподвижный образ жизни, поликистоз яичников, принадлежность пациента к азиатской или африканской расе, метаболические или сердечно-сосудистые заболевания в семейном анамнезе. В течение всего периода лечения необходимо проводить постоянный мониторинг симптомов гипергликемии (полидипсия, полиурия, полифагия, слабость) и регулярные анализы уровня глюкозы натощак, а также рекомендовать пациентам физические упражнения и соблюдение диеты.

Таблица 9

Риск развития диабета при лечении антипсихотиками

Препарат	Ежегодная частота заболевших диабетом, %	Риск развития диабета*
Клозапин	5,58	1,57**
Кветиапин	4,88	1,20
Оланзапин	4,74	1,15**
Рisperидон	4,19	1,01
Типичные антипсихотики	4,10	1,00

* В сравнении с типичными антипсихотиками; ** $p < 0,001$.

В табл. 10 приведены данные по взаимодействию с другими лекарственными препаратами.

Таблица 10

Взаимодействие антипсихотиков с другими лекарственными средствами

Фармакологическая группа / механизм действия	Примечание
Антациды <i>Уменьшение всасывания</i>	Целесообразен отдельный (через несколько часов) прием лекарств
Антихолинергические корректоры <i>Потенцирование</i>	Особенно неблагоприятны комбинации с хлорпромазином, тиоридазином, клозапином Альтернатива – назначение ДОФА-миметика, например амантадина
Карбамазепин <i>Повышение активности P450</i>	Снижение концентрации антипсихотиков В комбинации с клозапином возможно токсическое действие на костный мозг

Фармакологическая группа / механизм действия	Примечание
Вальпроаты <i>Подавление активности P450</i>	Повышение концентрации антипсихотиков
ТЦА и СИОЗС <i>Конкурентное подавление микросомального окисления</i>	Повышение концентрации препаратов вплоть до появления токсических эффектов
Бензодиазепины <i>Взаимодействие между системами ГАМК и ДА</i>	В комбинации с клозапином возможны расстройства дыхания
Антагонисты H ₂ -рецепторов <i>Подавление окисления в системе P450</i>	Нейротоксическое действие наподобие злокачественного нейролептического синдрома Чаще при применении циметидина Предпочтительно использовать ранитидин
Литий	Нейротоксическое действие наподобие злокачественного нейролептического синдрома
Никотин <i>Фармакодинамический эффект на центральные ХЭ и ДА системы</i>	Уменьшение выраженности экстрапирамидного синдрома

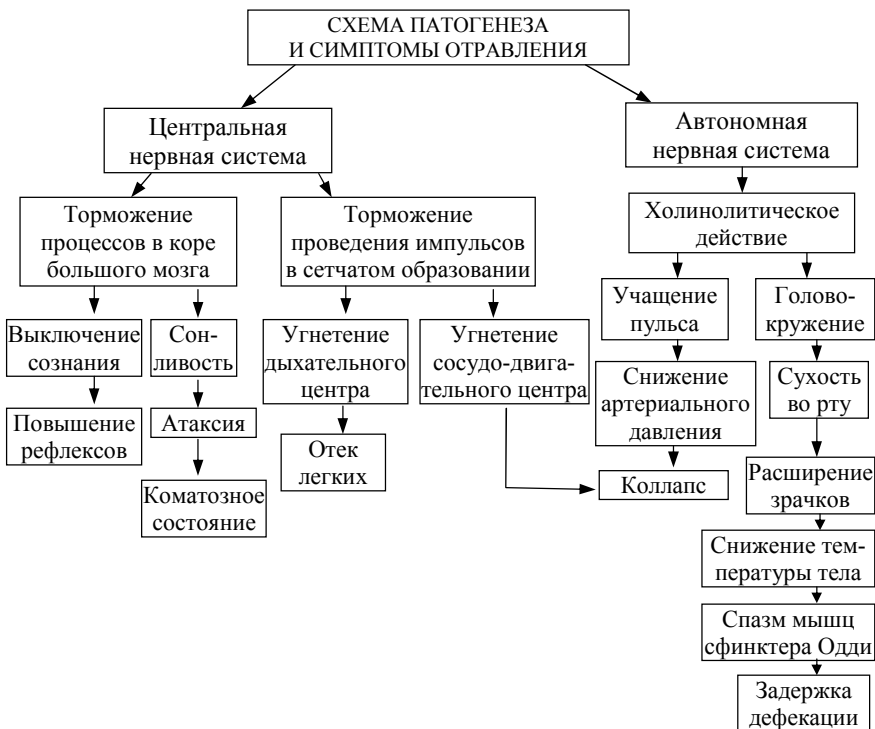
Примечание. ТЦА – трициклические антидепрессанты; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

ВЛИЯНИЕ НА БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЛОД

В случае, если пациентка ожидает ребенка, необходимо придерживаться следующего алгоритма назначения антипсихотиков.

1. Использовать минимальные эффективные дозы и только лишь при условии, когда ожидаемая польза превосходит вероятный риск.
2. По возможности избегать назначения препаратов в 1-й триместр.
3. Избегать применения пролонгов.
4. Не применять по возможности комбинаций психотропных препаратов.
5. Беременным, принимающим антипсихотики, следует назначать препараты Ca^{2+} , но избегать назначения других средств коррекции ЭПС.
6. При нейролептических дискинезиях у новорожденных использовать раствор дифенгидрамина.

Отравление антипсихотиками (по М.А. Гарбарец)



ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ (образец)

ВЫБЕРИТЕ ПРАВИЛЬНЫЕ ОТВЕТЫ

1. АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА
 - а) аминазин (хлорпромазин)
 - б) амитриптилин
 - в) сульпирид
 - г) трифтазин (трифлуоперазин)
 - д) галоперидол
 - е) клозапин
2. «АТИПИЧНЫЕ» АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА
 - а) сульпирид
 - б) клозапин
 - в) аминазин (хлорпромазин)
 - г) фторфеназин (флуфеназин)
 - д) галоперидол
3. ЭФФЕКТЫ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИАЗИНА И БУТИРОФЕНОНА
 - а) антипсихотический
 - б) седативный
 - в) увеличение двигательной активности
 - г) уменьшение двигательной активности
 - д) противорвотный
 - е) гипотермический

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Литвинцев, С.В. Боевая психическая травма / С.В. Литвинцев, Е.В. Снедков, А.М. Резник. – М. : Медицина, 2005. – 432 с.

Машковский, М.Д. Лекарственные средства ; 16 изд., перераб., испр. и доп. / М.Д. Машковский. – М. : Новая волна: Издатель Умеренков, 2010. – 1216 с.

Прошин, С.Н. Ганглиозиды и сиалидазы в физиологических и патофизиологических реакциях организма / С.Н. Прошин, П.Д. Шабанов. – СПб. : Арт-экспресс, 2013. – 207 с.

Руководство по фармакологии / под ред. Г.И. Дьячука, Т.П. Вишневецкой. – СПб. : Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2013. – 280 с.

Шабанов, П.Д. Психофармакология / П.Д. Шабанов. – СПб. : ГЭОТАР-медиа, 2008. – 384 с.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	3
История создания антипсихотиков	6
Классификация антипсихотических препаратов	8
Механизм действия антипсихотиков	10
Подтипы дофаминовых рецепторов	10
Спектр фармакологической активности антипсихотиков	15
Седативная и антипсихотическая активность антипсихотиков	16
Показания к применению антипсихотиков	19
Типичные антипсихотики. Основные характеристики	19
Атипичные антипсихотики. Основные характеристики	21
Клиническое использование и выбор препарата	24
Побочные эффекты и осложнения	30
Влияние на беременность и плод	37
Тестовые задания (образец)	38
Рекомендуемая литература	38

**Антипсихотики
(фармакология и клиническое применение)**

**Учебное пособие
для студентов лечебного и медико-
профилактического факультетов**

Подписано в печать 04.07.2014. Формат 60×84¹/₁₆.
Гарнитура «гаймс». Печать офсетная. Усл. печ. л. 2,5.
Тираж 500 экз. Заказ № 184

Санкт-Петербург, издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, Кировная ул., д. 41
Отпечатано в типографии СЗГМУ им. И.И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, Кировная ул., д. 41