

Антипсихотические средства (нейролептики)

Историческая справка

- В конце XIX века в Европе были синтезированы производные фенотиазина при разработке анилиновых красителей (метиленовый синий);
- В конце 1930-х гг. было обнаружено, что одно из этих производных, прометазин, обладает антигистаминным и седативным эффектами;
- В 1950-е гг. было обнаружено, что прометазин усиливает снотворное действие барбитуратов. В результате он начал использоваться в анестезиологии как средство, потенцирующее общую анестезию и смягчающее вегетативные реакции (Laborit et al., 1952)

Историческая справка

- В 1949-1950гг. Шарпантье синтезировал хлорпромазин.
- 1950-е гг. Лабори и сотр. Описали способность хлорпромазина потенцировать действие средств для общей анестезии и вызывать «искусственную гибернацию» (искусственный сон с гипотермией).

Не приводя к потере сознания, хлорпромазин вызывал заторможенность и сонливость. Несколько позднее такое действие получило название *нейролептического*.

- В 1951-1952 гг. В Париже Парер и Сигвальд впервые предприняли попытку лечения психически больных хлорпромазном.

Историческая справка

- В 1952 г. Делей и Деникер показали, что хлорпромазин не только подавляет возбуждение и тревогу, но и улучшает течение психозов.
- В 1954 г. Леманн и Ханрахен в Монреале, а затем Уинкелман в Филадельфии использовали хлорпромазин для лечения психомоторного возбуждения, мании и шизофрении.

Определение

Антипсихотические средства (нейролептики) – это ЛС, обладающие антипсихотическими свойствами, т.е. способностью устранять продуктивную и негативную симптоматику психозов в виде расстройства мышления (бред), восприятия (слуховые, зрительные, обонятельные галлюцинации), двигательной активности (психомоторное возбуждение).

Определение

- Психоз – признак ряда заболеваний головного мозга с наиболее тяжелым течением у больных шизофренией.
- Шизофрения – хроническое заболевание, с психотическими симптомами и характерными признаками: потерей связи с реальностью, галлюцинациями, бредом, нарушениями мышления и жизнедеятельности человека в профессиональной и социальной сферах.

Симптомы шизофрении:

- «позитивные» (дополнительно к норме) – бред, галлюцинации, причудливое поведение;
- «негативные» (дефицитарные по отношению к норме) – снижение мотивации, эмоциональная индифферентность, бедность речи, ангедония (снижение способности испытывать удовольствие), асоциальность.
- нарушение мышления (снижение памяти, способности логически мыслить, решать проблемы).

Патогенез шизофрении

- Связан с нарушением развития отдельных областей головного мозга, вызванных неправильной миграцией нейронов плода, в результате возникает нарушения цитоархитектоники коры головного мозга, а происходящие при этом в головном мозге процессы иллюстрирует так называемая «дофаминовая» теория.

«Дофаминовая» теория патогенеза шизофрении

- Гиперактивность мезолимбической части дофаминергической системы головного мозга приводит к перевозбуждению D2-рецепторов этой области, вызывая «ПОЗИТИВНЫЕ» симптомы.
- При этом активность мезокортикальной дофаминергической системы снижена, что приводит к гипостимуляции соответствующих D1-рецепторов и развитию «НЕГАТИВНЫХ» симптомов.

Основной механизм действия нейролептиков

- Связан с блоком постсинаптических дофаминовых D2-рецепторов лимбической системы. Этим действием определяется их способность устранять «позитивную» симптоматику психозов.
- Блокада 5-НТ2-рецепторов уменьшает выраженность «негативной» симптоматики и когнитивных нарушений.
- Седативное действие связано с блокадой центральных гистаминовых H1-рецепторов и α -адренорецепторов.

Некоторые эффекты, связанные с блокирующим действием антипсихотических средств на дофаминовые рецепторы головного мозга

Локализация дофаминовых рецепторов	Основные эффекты
Мезолимбическая и мезокортикальная системы	Антипсихотический эффект. Эмоциональная индифферентность. Депрессия.
Гипоталамус-гипофиз	Снижение температуры тела. Галакторея, гинекомастия, нарушение менструального цикла, импотенция, увеличение массы тела (повышается выделение пролактина).
Экстрапирамидная система	Явления паркинсонизма; поздняя дискинезия
Пусковая зона («триггер» зона рвотного центра)	Противорвотный эффект

Классификация нейролептиков по химической структуре

1. Типичные антипсихотические средства.

1.1. Производные фенотиазина:

- алифатические производные: левомепромазин ("Тизерцин"), хлорпромазин ("Аминазин"), алимемазин ("Тералиджен");
- пиперазиновые производные: перфеназин ("Этаперазин"), трифлуоперазин ("Трифтазин"), флуфеназин ("Модитен депо"), тиопроперазин ("Мажептил");
- пиперидиновые производные: перициазин ("Неулептил"), тиоридазин ("Сонапакс").

1.2. Производные бутирофенона: галоперидол, дроперидол.

1.3. Производные индола: зипрасидон ("Зелдокс"), сертиндол ("Сердолекг").

1.4. Производные тиоксантена: зуклопентиксол ("Клопиксол"), флупентиксол ("Флюанксол"), хлорпротиксен ("Труксал"), зуклопентиксол

Классификация нейролептиков по химической структуре

- 2. Атипичные антипсихотические средства: кветиапин ("Квентиакс"), клозапин ("Азалептин", "Лепонекс"), оланзапин ("Зипрекса"), амисульприд ("Солиан"), сульпирид ("Эглонил"), рисперидон ("Рисполепт"), арипипразол ("Зилаксерра").

Отличия атипичных нейролептиков от типичных «старых»

Типичные нейролептики:

- Сильное и среднее антипсихотическое действие
- Выраженные нежелательные эффекты (ЭПС, нейроэндокринные, адрено- и холинолитические, токсико-аллергические)
- Действуют только на позитивные симптомы шизофрении (изолированный D₂-антагонизм)
- Вызывают депрессию, ухудшая эмоциональное состояние и когнитивные функции больных
- Плохая комплаентность
- Нарушают качество жизни больных

Атипичные нейролептики:

- Достаточно выраженное антипсихотическое действие
- Отсутствие или дозозависимая ЭПС и нейроэндокринные расстройства
- Практически отсутствуют нежелательные адрено- и холинолитические эффекты
- Действуют на позитивные и негативные симптомы шизофрении (сочетанный D₂- и 5-HT-антагонизм)
- Улучшает когнитивные функции и эмоциональное состояние
- Лучше переносятся больными
- Хорошая комплаентность
- Улучшение качества жизни больных

Фармакокинетика некоторых нейролептиков

Препарат	Биодоступность при энтеральном введении	Время накопления максимальной концентрации вещества в плазме крови, ч	Связывание с белками крови, %	T _{1/2} , ч	Выведение почками, %
Аминазин	15-50	1-4	95-98	25-35	<1
Фторфеназин	1,7-4,5	1-4	0	8-16	<1
Галоперидол	40-80	0,5-0,7	90-94	12-23	Около 1
Клозапин	43-67	1,1-2,7	>95	8-16	<1
Рisperидон	40-90	Около 1	Около 90	2,4-4*	1-5

* - T_{1/2} активного метаболита -20-24 ч.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Аминазин	Внутрь 0,025-0,1 г; в/м 0,1 г; в/в 0,025-0,05 г	Драже по 0,025; 0,05 и 0,1 г; ампулы по 1; 2; 5 и 10 мл 2,5% раствора
Трифтазин	Внутрь 0,005-0,01 г; в/м 0,001-0,002 г	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,001; 0,005 и 0,01 г; ампулы по 1 мл 0,2% раствора
Фторфеназин	Внутрь 0,002-0,005 г; в/м 0,00125-0,0025 г	Таблетки по 0,001; 0,0025 и 0,005 г; ампулы по 1 мл 0,25% раствора
Хлорпроксен н	Внутрь 0,005-0,05 г; в/м 0,025-0,05 г	Таблетки (драже) по 0,015 и 0,05 г; ампулы по 1 мл 2,5% раствора
Галоперидол	Внутрь 0,0015-0,005 г; в/м 0,002-0,005 г	Таблетки по 0,0015 и 0,005 г; флаконы по 10 мл 0,2% раствора (для приема внутрь); ампулы по 1 мл 0,5% раствора
Сульпирид	Внутрь и в/м 0,1-0,2 г	Капсулы по 0,05-0,1-0,2 г; 5% раствор в ампулах по 2 мл; 0,5 % раствор во флаконах

Показания:

- Шизофрения и другие психозы (с выраженным возбуждением, аффективными реакциями, агрессивностью, наличием бреда, галлюцинаций);
- В комплексе лечения лекарственной зависимости, вызванной опиоидными анальгетиками и этиловым спиртом;
- Противорвотное средство, купирование стойкой икоты (производные фенотиазина и бутирофенона);
- Способность потенцировать действие средств для наркоза, снотворных наркотического типа и опиоидных анальгетиков.

Побочные эффекты

- Лекарственный паркинсонизм
- Острая дискинезия мышц – спастические сокращения лица, шеи, спины после приема первых доз препарата.
- Поздняя дискинезия мышц – непроизвольные чрезмерные движения лица, губ, шеи. Не исчезает после отмены препарата, не поддается лечению.
- Злокачественный нейролептический синдром – повышение тонуса скелетных мышц, гипертермия, нестабильность АД, тахикардия и др.

Таблица 3. Лечение экстрапирамидных побочных эффектов нейролептиков

Побочный эффект	Лечение
Паркинсонизм	Назначение антихолинергических корректоров: циклодол 2–18 мг/с акинетон 2–24 мг/с тремблекс 0,25–0,5 (2–4 мл) в/м бензотропин 3–9 мг/с
Острая дистония	Акинетон 5–10 мг/с в/м, в/в Реланиум 10–20 мг в/м, в/в При отсутствии акинетона аминазин 25–50 мг в/м + 2 мл 20% раствора кофеина подкожно С целью профилактики увеличивают суточную дозу корректоров
Акатизия	Антихолинергические корректоры Транквилизаторы – диазепам, клоназепам, феназепам в среднетерапевтических дозах
Поздние дискинезии	Невысокие дозы некоторых нейролептиков: сонапакс 50–150 мг/с, лепонекс 50–100 мг/с Наиболее эффективен тиаприд 200–600 мг/с Транквилизаторы – клоназепам 2–6 мг/с; diaзепам 20–30 мг/с В некоторых случаях эффективен акинетон Витамин Е Ноотропы Экстракорпоральные методы детоксикации (плазмаферез, гемосорбция)
Злокачественный нейролептический синдром	Отмена нейролептиков Назначение интенсивной инфузионной терапии: 2,5–6 л/сут Ноотропы Бромокриптин 7,5–15 мг/с Дантролен 100 мг/с Плазмаферез, гемосорбция

Примечание: в/в – внутривенно, в/м – внутримышечно.

Побочные эффекты

- ПР, связанные с М-холиноблокирующим действием (Нр, фенотиазины): заложенность носа, сухость во рту, нечеткость зрения, запор, задержка мочи и др.)
- Ортостатическая гипотония (алифатические фенотиазины, атипичные нейролептики)
- Агранулоцитоз (клозапин и др)
- Ожирение, инсулинонезависимый диабет (клозапин, оланзапин)
- Крапивница, дерматит, фотосенсибилизация. (хлорпромазин)
- Поверхностная кератопатия, помутнение роговицы и хрусталика (хлорпромазин); пигментная дегенерация сетчатки (тиоридазин)