

Качанов Д.А., Усов С.А., Филонок В.С., Молчанов И.И.,
Гайнутдинова Е.Р., Черномырдин Н.А.

УДК 616.895.8-08
DOI 10.25694/URMJ.2019.15.35

Сравнительная фармакологическая характеристика отдельных антипсихотических средств

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Kachanov D.A., Usov S.A., Filonok V.S., Molchanov I.I., Gainutdinova E.R., Chernomirdin N.A.

Comparative pharmacological characteristics of some antipsychotic's drugs

Резюме

Шизофрения, тяжелое психическое заболевание, накладывает большой отпечаток на социальную сферу любого государства, поскольку оказывает влияние на профессиональную деятельность и ассоциируется со значительным нарушением трудоспособности. Фармакотерапия шизофрении, основанная на использовании антипсихотиков, влияет лишь на снижение симптомов болезни, а зачастую больные вынуждены жить с остаточными проявлениями заболевания всю свою жизнь. В настоящее время существует большое количество антипсихотических лекарственных препаратов. В рамках данной статьи приведена сравнительная фармакологическая характеристика некоторых антипсихотиков.

Ключевые слова: антипсихотики; атипичные антипсихотики; шизофрения; фармакология; хлорпромазин; галоперидол; пимозид; сульпирид; клозапин; арипипразол.

Summary

Schizophrenia, a severe mental illness, leaves a big imprint on the social sphere of any country, since it affects professional activities and is associated with a significant disability. The pharmacotherapy of schizophrenia, based on the use of antipsychotics, only affects the reduction of the symptom of the disease, and often patients are forced to live with the residual manifestations of the disease all their lives. Currently, there are a large number of antipsychotic drugs. In the framework of this article, a comparative pharmacological characteristic of some antipsychotics is given.

Key words: antipsychotic's drugs; atypical antipsychotics: schizophrenia; pharmacology; chlorpromazine; haloperidol; pimozone; sulpiride; clozapine; aripiprazole.

Введение

Актуальность. Шизофрения — тяжелое психическое заболевание, при котором наблюдаются нарушения мышления, восприятия, эмоций, самовосприятия и поведения человека с невозможностью вести дальнейшую социальную жизнь; распространенными проявлениями у таких являются бредовые состояния и появление слуховых галлюцинаций [1]. По данным ВОЗ во всем мире шизофренией страдают более 23 миллионов человек [2-4]. Данное заболевание накладывает большой отпечаток на социальную сферу любого государства, поскольку оно ассоциируется со значительным нарушением трудоспособности и оказывает влияние на профессиональную деятельность [2-6].

Современная фармакотерапия шизофрении, включающая использование антипсихотических средств, помогает ослабить многие ее симптомы, но зачастую

больные после лечения вынуждены жить с остаточными проявлениями заболевания всю свою жизнь [1,7,8].

Цель данной работы – провести сравнительный анализ современных антипсихотических средств.

Материалы и методы

Был проведен анализ отечественных и зарубежных статей, посвященных изучению влияния антипсихотиков на организм человека. Основу исследования составила Neuroscience based Nomenclature: the second edition (NbN-2), разработанная Европейской, Американской и Азиатской коллегиями Нейропсихофармакологов (ECNP, ACNP, AsCNP) [1].

Результаты и обсуждение

Антипсихотики – фармакологическая группа лекарственных средств, оказывающие собственно антипсихоти-

ческое, седативное и вегетотропное действие [2-10].

Существует большое количество классификаций антипсихотических средств [3-10]. Первый принцип основан на различии в их химическом строении, на основании которого выделяют:

1. производные фенотиазина: хлорпромазин (аминазин), промазин (пропазин), перфеназин (этаперазин), перициазин (неулептил), пипотиазин (пипортил) и др.;
2. производные бутирофенона – галоперидол, дроперидол, трифлуперидол (триседил), бромперидон, мelperон и др.;
3. производные дифенилбутилпиперидина – пимозид (орап), пенфлюридол (семап), флуспирилен (имап);
4. производные тioxантена – хлорпротиксен, тиктисен, флулентиксол (флюанксол), зуклопентиксол (клопиксол);
5. атипичные антипсихотики:
 - производные бензамида – сульпирид (эглонил), амисульприд (солиан), левосульприд, тиаприд, сультоприд (топрал) и др.;
 - производные дибензодиазепина, тиенобензодиазепина, дибензотиазепина и дибензоксазепина (дибензазепины) – клозапин (азалептин), оланзапин (зипрекса), кветиапин (сероквель), локсапин, азенапин;
6. производные индола – дикарбин (карбидин), молиндон;
7. производное пиперазинилхинолинона (парциальный агонист дофаминовых рецепторов) – арипипразол (афилибай) [3-10].

Деление антипсихотиков по химической структуре и их принадлежность к определенному химическому классу позволяет ориентироваться в многообразии данных препаратов [4,7,9].

Механизм действия антипсихотиков связан с конкурентной блокадой рецепторов (дофаминовых, серотониновых, α -адренергических, гистаминовых, холинергических), а также торможения механизма освобождения медиаторных веществ в синаптических образованиях мозга, что приводит к нарушению межцентральных взаимоотношений [10].

Выбор антипсихотиков базируется на спектре их психотропной активности и побочных эффектах. Выделяют:

1. собственно антипсихотическое действие – способность препарата рецидивировать различные проявления психоза и препятствовать прогрессивности заболевания;
2. седативное действие – быстрое купирование галлюцинаций или маниакального возбуждения, а также общее депримирующее влияние на ЦНС (брадипсихизм, нарушение концентрации внимания, снижением вегилитета и гипнотическое действие);
3. избирательное антипсихотическое действие – преимущественное воздействие на отдельные симптомы – бред, галлюцинации, расторможенность влечений, нарушения поведения и др. Данный эффект развивается вслед за общим антипсихотическим или седативным действием, что требует длительного и систематического приема антипсихотика;
4. активирующее действие – редукция кататониче-

ских проявлений и компенсация аутистических нарушений с нормализацией интерперсональных связей, проявляющиеся в сглаживании апатоабулических нарушений у больных шизофренией с негативной симптоматикой;

5. депрессогенное действие – развитие нейролептических депрессий при длительном приеме антипсихотика;
6. экстрапирамидные расстройства – от пароксизмальных до практически необратимых расстройств;
7. нейровегетативные и эндокринные побочные эффекты (гиперпролактинемия, увеличение массы тела, гиперкликемия, гипотензивные реакции и др.) [10].

Сочетание антипсихотического и седативного эффектов позволяет использовать препараты в психиатрической практике в зависимости от симптоматики: седативные антипсихотики являются средствами первой помощи при остром психомоторном возбуждении различной этиологии, антипсихотическое – для лечения больных со стойкой психотической симптоматикой [8, 10].

Характеристика отдельных антипсихотиков

Хлорпромазин (аминазин, ларгактил, торазин)

Механизм действия: антагонист центральных адренергических и дофаминергических рецепторов [1].

Эффекты, выявленные в доклинических исследованиях: антагонист D1, D2, D3, 5-HT2, α_1 -адренергических, H₁-гистаминовых и M1-4-холинергических рецепторов [1].

Состояния, при которых одобрено применение хлорпромазина: шизофрения; мания; острый психоз; часто порфирия; тетанус; тошнота и рвота; икота; поведенческие нарушения у детей [1].

Эффективность: устранение симптомов психоза, мании [1].

Побочные эффекты: экстрапирамидные расстройства, галакторея, седативный эффект, головокружение, повышение массы тела; риск развития поздней дискинезии, немоторных симптомов болезни Паркинсона [1].

Практическое применение: метаболизм происходит при участии изоферментов цитохрома - CYP2D6 и CYP1A2; хлорпромазин является умеренным ингибитором CYP2D6, благодаря чему, например, может уменьшаться продукция активных метаболитов кодеина и тамоксифена. Концентрация хлорпромазина увеличивается при совместном использовании с ингибиторами CYP1A2, такими как флувоксамин и ципрофлоксацин. Кроме того, хлорпромазин может увеличивать уровень субстратов CYP2D6 (например, пропранолола) [1].

Рекомендуемые дозы: при тошноте, рвоте или икоте – 12,5-25 мг каждые 4-6 часов с максимальной дозой 150 мг/сутки; для купирования острого психоза – 300-1000 мг с разделением на 2-4 приема согласно ответу на терапию. При внутримышечном использовании стартовая доза составляет 25 мг с дальнейшим введением по 25-50 мг каждый час до тех пор, пока пациент не будет себя контролировать [1].

Использование во время беременности. В проведенных исследованиях было выявлено, что хлорпромазин может вызывать аномальное развитие эмбрионов у грызунов. Опыт использования хлорпромазина пациентами не показал увеличения риска развития артериовенозной мальформации, однако транзиторные неонатальные осложнения, включая экстрапирамидные расстройства, могут возник-

нуть при использовании хлорпромазина в 3-м триместре беременности [1].

Галоперидол

Механизм действия: антагонист центральных дофаминергических D2-рецепторов [1-3].

Эффекты, выявленные в доклинических исследованиях: антагонист D1, D2, D3, α -адренергических рецепторов [1].

Состояния, при которых одобрено применение галоперидола: шизофрения; мания и гипомания; психические или поведенческие расстройства, такие как агрессия, гиперактивность, самокалечение у умственно отсталых больных или пациентов с органическими повреждениями мозга; для купирования психомоторного возбуждения; импульсивное расстройство личности; трудноизлечимая икота; беспокойство и возбуждение у пожилых людей; синдром Туретта и тяжелые тики; поведенческие нарушения у детей, в частности связанные с гиперактивностью и агрессией [1,5,7].

Эффективность: устранение симптомов психоза [1].

Побочные эффекты: экстрапирамидные расстройства, галакторея, седативный эффект, головокружение, увеличение массы тела. Риск развития поздней дискинезии, немоторных симптомов болезни Паркинсона [1-8].

Практическое применение: галоперидол метаболизируется при участии изофермента цитохрома CYP2D6, и его уровень увеличивается вдвое при совместном использовании с ингибиторами CYP2D6, такими как флуоксетин и пароксетин. У медленных метаболизаторов по CYP2D6 может повышаться риск развития побочных эффектов, что нельзя сказать про ультрабыстрых метаболизаторов. Это говорит о необходимости коррекции соответствующей дозы галоперидола [1].

Рекомендуемые дозы: 1-15 мг/сутки перорально в разделенных дозах в соответствии с ответом организма пациента на терапию и развитием побочных эффектов. Инъекционно можно вводить 2-5 мг и повторять каждый час до получения желаемого эффекта. Доза для длительного применения в течение каждых 4 недель составляет 10-20 мг в зависимости от предшествующей пероральной поддерживающей дозы [1].

Использование во время беременности. Галоперидол может вызывать аномальное развитие эмбриона у экспериментальных животных. Практический опыт применения в медицине не предполагает повышенного риска развития врожденных аномалий. Применение во время поздней беременности может вызвать экстрапирамидные нарушения как у новорожденного, так и у взрослого человека [1].

Пимозид

Механизм действия: антагонист центральных дофаминергических D2-рецепторов [1,2,5,8].

Эффекты, выявленные в доклинических исследованиях: антагонист дофаминергических D2- и D3-рецепторов [1].

Состояния, при которых одобрено применение пимозида: шизофрения; синдрома Туретта и тяжелые тики (разрешен только в Европе) [1].

Эффективность: устранение симптомов психоза;

устранение тиковых расстройств у детей и взрослых [1-7].

Побочные эффекты: экстрапирамидные расстройства, галакторея, седативный эффект, головокружение, увеличение массы тела. Риск развития поздней дискинезии, немоторных симптомов болезни Паркинсона [1-9].

Практическое применение: для лечения тиков использование пимозида является второй-третьей линией лечения, поскольку есть более безопасные альтернативные препараты. При использовании пимозида дозозависимо развивается удлинение интервала QT. Метаболизм проходит при участии изоферментов цитохрома CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4. Противопоказано совместное применение пимозида с препаратами, ингибирующими любой из этих изоферментов [1].

Рекомендуемые дозы: для лечения синдрома Туретта – 1-2 мг/сутки в двух разделенных дозах; для лечения шизофрения – 2-4 мг один раз в день. У нормальных метаболизаторов по CYP2D6 дозу можно увеличивать на 2-4 мг/сутки до максимальной дозы 20 мг/сутки (на 4 мг – у медленных метаболизаторов по CYP2D6) [1].

Использование во время беременности. Основываясь на доклинических экспериментальных исследованиях, пимозид не увеличивает риска развития врожденных аномалий. Экстрапирамидные расстройства могут развиваться у новорожденных при использовании пимозида матерью в третьем триместре беременности [1].

Атипичные антипсихотики

Сульпирид (эглонил)

Механизм действия: антагонист центральных и периферических дофаминовых D2-рецепторов [1,4,5,6,8,9].

Эффекты, выявленные в доклинических исследованиях: антагонист дофаминергических D2- и D3-рецепторов [1].

Состояния, при которых одобрено применение сульпирида: шизофрения (Великобритания, Франция, Германия, Япония); депрессивные состояния (Германия, Япония); тревожное поведение у взрослых, поведенческие расстройства у детей (Франция) [1].

Эффективность: устранение симптомов психоза, небольшая эффективность в отношении устранения симптомов тревоги и депрессии [1,4,5,6,8,9].

Побочные эффекты: экстрапирамидные расстройства (редко), галакторея, седативный эффект, головокружение, увеличение массы тела. Риск развития поздней дискинезии, немоторных симптомов болезни Паркинсона. При применении могут усиливаться моторное возбуждение и бессонница [1,5,6,9].

Практическое применение: у больных достигается подъем настроения, уменьшается социальная тревожность. Сульпирид выводится только через почки, поэтому при нарушении их работы дозу препарата необходимо уменьшать вдвое [1].

Рекомендуемые дозы: 50-300 мг в одной или двух дозах для снятия тревоги; 50-150 мг в одной или двух дозах для лечения депрессии; 400 мг два раза в день для лечения шизофрении с возможностью увеличения суточной дозы до 1600-2400 мг в зависимости от страны [1].

Использование во время беременности: исследова-

ния по изучению влияния сульпирида во время беременности не найдены [1].

Клозапин

Механизм действия: антагонист D₂, 5-HT₂, α₂-адренергических рецепторов [1,8,9].

Эффекты, выявленные в доклинических исследованиях: антагонист D₁, D₂, D₃, 5-HT₂, α₁- и α₂-адренергических, H₁-гистаминовых и M₁₋₄-холинергических рецепторов [1].

Состояния, при которых одобрено применение клозапина: резистентная к лечению шизофрения (США, Европа); для снижения суицидального риска при психозе (США); лечение психоза при болезни Паркинсона (Европа) [1].

Эффективность: устранение симптомов психоза [1,4,5].

Побочные эффекты: седативный эффект, головокружения, повышение массы тела, экстрапирамидные расстройства (редко), галакторея (редко). Риск развития поздней дискинезии, немоторных симптомов болезни Паркинсона. Риск развития агранулоцитоза (необходим тщательный мониторинг). Риск развития сахарного диабета [1,4,6].

Практическое применение: период полураспада клозапина составляет 14 часов. Он метаболизируется изоферментом цитохрома CYP1A2. Ингибиторы CYP1A2, например, ципрофлоксацин, флувоксамин, увеличивают концентрацию клозапина в плазме крови примерно в три раза, в то время как курение снижает его уровень примерно наполовину (у женщин – на 20%), что требует пропорциональной коррекции дозы. Карбамазепин снижает уровень клозапина, но увеличивает риск развития агранулоцитоза [1].

Рекомендуемые дозы: 12,5 мг один или два раза в первый день с последующим увеличением на 25 или 50 мг каждый день, достигая дозы в 300-450 мг/сут к концу второй недели терапии [1].

Использование во время беременности: основываясь на проведенных доклинических исследованиях, клозапин не оказывает риска развития врожденных аномалий [1].

Арипипразол

Механизм действия: парциальный агонист D₂ и 5-HT_{1A} рецепторов, антагонист 5-HT_{2A} рецепторов [1].

Эффекты, выявленные в доклинических исследованиях: парциальный агонист D₂, D₃ и 5-HT_{1A} рецепторов; антагонист 5-HT_{2A} рецепторов [1].

Состояния, при которых одобрено применение клозапина: шизофрения у взрослых и подростков; острая мания; возбуждение при биполярном расстройстве и шизофрении; профилактика рецидивов при биполярном расстройстве; раздражительность при аутизме (США); как вспомогательное лекарственное средство при крупном депрессивном расстройстве (США, Япония) [1].

Эффективность: устранение симптомов психоза и депрессии [1].

Побочные эффекты: возбуждение, тревога, бессонница, акатизия, повышение массы тела, низкий риск развития сахарного диабета [1].

Практическое применение: метаболизм арипипразола происходит при участии изофермента цитохрома CYP2D6 и в меньшей степени CYP3A. При использовании препарата с ингибиторами CYP2D6 (флуоксетин, пароксетин) концентрация первого уменьшается почти вдвое [1].

Рекомендуемые дозы: начальная доза составляет 15 мг/сут утром при шизофрении и мании с дальнейшим переходом на дозу 30 мг/сут. При вспомогательном лечении депрессии начальная доза составляет 2 мг/сут с повышением по мере необходимости до 5 или 10 мг/сут. Месячная доза составляет 400 мг/месяц (либо 300 мг/месяц для медленных метаболизаторов) [1].

Использование во время беременности: имеются неоднозначные сведения о влиянии препарата на организм беременной женщины и ребенка. У крыс при использовании арипипразола редко наблюдалось появление диафрагмальной грыжи. Препарат может вызвать гиперпролактинемия, связанную с галактореей, нарушение менструального цикла [1].

Заключение

Несмотря на существование огромного количества антипсихотических средств проблема лечения шизофрении остается открытой. Используя антипсихотики различных групп, удается лишь добиться небольшого улучшения качества жизни больных. Проведенный анализ показал, что данная группа лекарственных средств отличается по метаболизму и не лишена своих побочных эффектов, что приводит к их ограниченному использованию и трудности в фармакотерапии. ■

Качанов Дмитрий Александрович – заведующий лабораторией кафедры фармакологии и фармации ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова Минздрава России, Усов Семен Александрович – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова Минздрава России. Молчанов Илья Ишаевич – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова Минздрава России. Филонок Владислава Сергеевна – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова Минздрава России. Гайнутдинова Екатерина Равильевна – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова Минздрава России. Черномырдин Николай Александрович – студент 3 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова Минздрава России. Автор, ответственный за переписку: Качанов Дмитрий Александрович, Dmitrii.Kachanov@s zgmu.ru, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, 47.

Литература:

1. *Neuroscience based Nomenclature: the second edition (NbN-2): <https://nbn2r.com>*
2. *Chittaranjan A. Antipsychotic Drugs in Achizophrenia: Relative Effects in Patients With and Without*

- Treatment Resistance. // J Clin Psychiatry. 2016 Dec;77(12):e1656-e1660. doi: 10.4088/JCP.16f11328.*
3. *Stafis S. et al. Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. // Curr Neuropharmacol. 2018;16(8):1210-1223. doi: 10.2174/1570159X15666170630163616.*
 4. *Ray WA et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. // N Engl J Med. 2009 Jan 15;360(3):225-35. doi: 10.1056/NEJMoa0806994.*
 5. *Leucht S., Davis JM. Do antipsychotic drugs lose their efficacy for relapse prevention over time? // Br J Psychiatry. 2017 Sep;211(3):127-129. doi: 10.1192/bjp.bp.117.201103.*
 6. *Meltzer H.Y. Update in typical and atypical antipsychotic drugs. // Annu Rev Med. 2013;64:393-406. doi: 10.1146/annurev-med-050911-161504. Epub 2012 Sep 27.*
 7. *Стойчев К.Р. и соавт. Нейролептики в лечении шизофрении (обзор литературы). // Человек. Спорт. Медицина. – 2016. – Т.16. - №.3. – С.25-36.*
 8. *Шагиахметов Ф.Ш. Атипичные антипсихотики: больше сходств или различий ? // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2014. - №.1. – С.14-22.*
 9. *Бурчинский С.Г. Атипичные антипсихотики: проблемы и критерии выбора препарата. // НЕЙРОNEWS: психоневрология и нейропсихиатрия. – 2017. - №4(88). – С.48-52.*
 10. *Клиническая фармакология: учебник для студентов высших медицинских учебных заведений. // Под ред. Акад. РАМН В.Г. Кукуеса. – 2 изд., перераб. и доп. – М: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – С. 425-441.*