

УДК 61

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ.

Бутенина С.Ю.¹, Грачева Н.Н.¹, Лебедев И.А.¹, Рябых В.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», Орел, e-mail butenina69@bk.ru, gracheva.nn@gmail.com, ivlebedew@yandex.ru, vdane@list.ru

Аннотация: в статье представлены основные понятия шизофрении и методы её лечения. Целью представленной работы является исследование фармакологического действия препаратов применяемых при терапии шизофрении. Механизм действия антипсихотических средств по отношению к центральной нервной системе. Обоснована актуальность выбранной темы, заключающаяся в значимости выбора препаратов для предотвращения рецидивов болезни. Рассмотрена сравнительная характеристика нейролептиков и вероятность развития риска нежелательных симптомов.

Ключевые слова: фармакология, шизофрения, терапия психозов, нейролептики, побочные эффекты.

INVESTIGATION OF THE PHARMACOLOGICAL EFFECT OF DRUGS USED IN THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA.

Butenina S.Yu.¹, Gracheva N.N.¹, Lebedev I.A.¹, Ryabykh V.A.¹

¹FGBOU VO "I. S. Turgenev Orel State University", Orel, e-mail butenina69@bk.ru, gracheva.nn@gmail.com, ivlebedew@yandex.ru, vdane@list.ru

Abstract: the article presents the basic concepts of schizophrenia and methods of its treatment. The purpose of the presented work is to study the pharmacological effect of drugs used in the treatment of schizophrenia. The mechanism of action of antipsychotic drugs in relation to the central nervous system. The relevance of the chosen topic is substantiated, which consists in the importance of choosing drugs to prevent relapses of the disease. The comparative characteristics of neuroleptics and the probability of developing the risk of undesirable symptoms are considered.

Keywords: pharmacology, schizophrenia, psychosis therapy, neuroleptics, side effects.

На текущий момент шизофрения относится к группе опасных психических расстройств, приносящих значительный дискомфорт не только пациенту, но и окружающим его людям. Нарушение базового восприятия провоцирует начало развития продуктивной и негативной симптоматики. В острый психотический эпизод пациента беспокоят галлюцинации, бред, повышенное нервное напряжение и т.п. Опасность заболевания заключается в его периодических рецидивах, характеризующихся повторением клинической картины, ранее ушедшего в ремиссию психоза. Справится с эмоциональной неустойчивостью, возможно

только прибегая к медикаментозной терапии, способствующей купированию симптомов и компенсации психического состояния пациента. [5]

Актуальность проблемы доброкачественной фармакотерапии психического расстройства обосновывается инвалидизацией людей фертильного возраста, вследствие хронического течения психоза с прогрессированием комплекса негативных симптомов.

На сегодняшний день вопрос выбора качественного лекарственного средства, используемого при терапии психического расстройства, остаётся открытым, поскольку антипсихотики не являются панацеей от болезни. Подавляющее большинство применяемых медикаментов провоцирует развитие неблагоприятных побочных эффектов, что ставит под сомнение целесообразность их дальнейшего использования.

Целью работы является исследование фармакологической активности и нежелательных эффектов препаратов, применяемых на всех этапах лечения шизофрении.

Объектом исследования в представленной статье являются нейролептики – препараты, купирующие продуктивную симптоматику психотического расстройства.

Основной мишенью воздействия антипсихотических средств является лимбическая система мозга, гиппокамп, гипоталамус и ретикулярная формация ствола. На уровне нейрохимии выделяются несколько направлений воздействия: [2, с. 10]

1. Блокада постсинаптических рецепторов дофамина, α - адренорецепторов, М-холинорецепторов и H_1 -рецепторов гистамина головного мозга и в периферических отделах.
2. Торможение освобождение медиатора в синаптическую щель и блокада его активного захвата пресинаптической мембраной нервного окончания.
3. Активизация обмена медиаторов за счет увеличения необходимых ферментов синтеза
4. Повышение чувствительности постсинаптической мембраны нейрона к медиатору.

Классификация нейролептических препаратов базируется на их химическом строении и фармакологическом действии. Принято выделять три группы антипсихотических средств: нейролептики первого поколения (типичные), нейролептики второго поколения (атипичные), третьего поколения (нового поколения) [4, с. 320].

Типичные АПС представлены производными фенотиазина, бутирофенона и тиоксантена.

Таблица 1.

Типичные нейролептики [4, с. 320]

Производные фенотиазина	Производные бутирофенона	Производные тioxантена
1. Хлорпромазин (аминазин) 2. Левомепромазин (тизерцин) 3. Трифлуоперазин (трифтазин) 4. Перфеназин (этаперазин) 5. Флуфеназин (мотиден депо) 6. Перициазин (неулептил) 7. Тиоридазин (сонапакс, тисон)	1. Галоперидол 2. Дроперидол	1. Хлорпротиксен (труксал) 2. Зуклопентиксол (клописксол) 3. Флупентиксол (флюанксол)

Антипсихотики второй генерации систематизируются на производные дибензодиазепина, бензамида и иного химического строения.

Таблица 2.

Атипичные нейролептики [4, с. 320]

Производные дибензодиазепина	Производные бензамида	Другие группы
1. Клозапин (лепонекс) 2. Оланзапин (зипрекса) 3. Кветиапин (сероквель)	1. Сульпирид (эглонил) 2. Амисульприд (солиан)	1. Рисперидон (рисполепт) 2. Палиперидон (инвега)

	3. Тиаприд (тиапридал)	3. Сертиндол (сердолект)
--	---------------------------	-----------------------------

На сегодняшний день основными препаратами из нейролептиков нового поколения считаются «Арипипразол», применяемый с 2002 года, «Брекспипразол» и «Карипразин» используемые в терапии шизофрении с 2015 года. [1]

Механизм действия галоперидола связан с блокировкой D2 дофаминовых рецепторов в мезокортексе и лимбической системе. Галоперидол слабый α - адреноблокатор, отличающийся антигистаминным и антихолинергическим эффектами. [6, с. 66]

Препарат вводится парентерально, начало действия наблюдается в течение 10 минут после его введения и длится на протяжении 5-6 часов. Биодоступность нейролептика составляет 100%. [6, с. 66]

На сегодняшний день галоперидол уступает препаратам нового поколения из-за ряда побочных действий. Блокирование дофаминовых рецепторов не ограничивается зоной в мезолимбическом пути, антипсихотик подавляет рецепторную проводимость полосатого тела, обонятельного бугорка, прилежащего ядра, черной субстанции, гипоталамуса, вентральной области покрышки и миндалевидного тела. Вышеуказанный механизм обуславливает проявление побочных эффектов: набор веса, нарушения со стороны сердечно сосудистой системы (артериальная гипотензия, тахикардия), злокачественные нейролептический синдром (кататония, парсисонизм). [6, с. 66]

На данный момент нейролептики нового поколения, характеризующиеся минимальными второстепенными проявлениями, отпраздновали галоперидол на второй план в терапии шизофрении, но не убрали его из вариантов медикаментозного лечения. В настоящее время препарат используется в основном в острые психозы, сопровождающиеся психомоторным возбуждением, когда необходимо снять продуктивную симптоматику в короткие сроки. [6, с. 66]

Хлорпромазин (аминазин) – один из нейролептиков фенотиазинового ряда, применяемый для угнетения условно-рефлекторной деятельности при проявлении агрессивности, маниакальных состояниях, острых галлюцинаторных и бредовых синдромах.

Затормаживаются двигательные-оборонительные рефлексы с полным сохранением сознания.

Под действием аминазина снижается артериальное давление с возможным развитием

тахикардии. Препарат снижает проницаемость сосудов, угнетает активность гиалуронидазы и кининов, что объясняет противовоспалительный эффект. [6, с. 66]

При приёме аминазина внутрь начинают с суточной дозы 0,025- 0,075 г (25-75 мг) и постепенно увеличивают до 300-600 мг в сутки. Внутримышечно вводят по 600 мг, а при необходимости добавляют 0,5% раствор новокаина, глюкозы или изотонический раствор хлорида натрия для предотвращения развития болезненных инфильтратов. [6, с. 66]

При парентеральном использовании достаточно часто пациенты испытывают экстрапирамидальные расстройства: паркинсонизм, запоздалые реакции на внешние раздражители, акатизия. Нередко наблюдаются сонливость, слабость, апатия, отёки, запоры, нарушения менструального цикла, аритмии, гинекомастии, аллергические проявления на коже. Возможны диспептические явления, появление желтухи. [6, с. 66]

Аминазин противопоказан при поражениях печени, почек, кроветворных органов, головного и спинного мозга. [6, с. 66]

Клозапин характеризуется центральным и периферическим антихолинергическим действием. Тормозит высвобождение дофамина пресинаптическими нервными окончаниями. [6, с. 66]

Оказывает мощное седативное и мышечно-расслабляющее действие при отсутствии экстрапирамидных побочных явлений. Клозапин широко применяется при шизофренических психомоторных возбуждениях, галлюцинаторно-бредовых состояниях, маниакально-депрессивном психозе. В отдельных случаях клозапин применяется при резистентности к другим антипсихотикам. [6, с. 66]

Разовая суточная доза для взрослых составляет 0,05-0,2 г, а при поддерживающей терапии пациентам назначают по 0,025 – 0,2 г в день.

Не смотря на хорошую переносимость препарата, клозапин вызывает мышечную слабость, сонливость, спутанность сознания, запоры, желтухи, сухость во рту, гипотензию, тахикардию и аритмию. Наибольшую опасность представляет риск развития гранулоцитопении. [6, с. 66]

Клозапин противопоказан при эпилепсии, алкогольном опьянении, спазмофилии, болезнях печени, почек, сердечно-сосудистой и кроветворных систем. [6, с. 66]

Флуфеназин сильный нейролептик с седативным эффектом пролонгированного действия. Однократное внутримышечное применение флуфеназина даёт эффект, продолжающийся до 1-2 недель. [3, с. 80]

Наиболее эффективен препарат при нервозоподобных и галлюциногенных расстройствах. Широко применяется при поддерживающей терапии шизофрении, в качестве противорецидивного средства. [3, с. 80]

При внутримышечных инъекциях вводят по 0,0125 – 0,025 г в сочетании с циклодолом для предотвращения явлений паркинсонизма, акатазии и т.д. [3, с. 80]

По структуре и фармакологическому действию *оланзапин* подобен клозапину. Антипсихотик блокирует дофаминовые и серотониновые рецепторы. [8]

Используется при острых приступах шизофрении: подавленный аффект, эмоциональная отстранённость, бедность речи, бред, галлюцинации, расстройства мышления. [8]

Начальная доза 0,005 – 0,01 г в сутки с постепенным увеличением. [8]

К возможным нежелательным эффектам относятся: сонливость, головокружения, гипотензия, желтуха, сухость во рту, запоры, отёки. Не рекомендуется назначать препарат при дисфункции печени, почек и эпилептических явлениях. Нежелательно применение препарата лицам до 18 лет. [8]

Палиперидон активный антагонист серотониновых и допаминовых рецепторов. Находит своё применение в лечении шизофрении и предотвращении её рецидивов. [6, с. 66]

Внутримышечная инъекция выполняется в дельтовидную мышцу при начальной дозе 150 мг. [6, с. 66]

Для палиперидона характерна масса побочных эффектов со стороны нервной системы (бессоница, экстрапирамидные симптомы, сонливость, судороги, головокружение и др.); со стороны сердечно - сосудистой системы (повышенное артериальное давление, брадикардия, тахикардия, ишемия миокарда и т.п.); со стороны желудочно-кишечного тракта (боль в верхней части живота, запоры, диарея, тошнота, гиперсаливация); [6, с. 66]

Перфеназин блокирует постсинаптические допаминовые рецепторы, тем самым вызывая купирование продуктивной симптоматики психозов. [6, с. 66]

Кветиапин и *рисперидон* атипичные антипсихотики, проявляющие сродство к серотониновым и допаминовым рецепторам. [6, с. 66]

Применение антипсихотиков любой генерации, в подавляющем большинстве случаев, сопровождается непредусмотренной реакцией организма на тот или иной препарат. Чаще

всего это нежелательные, но неизбежные эффекты. Абсолютно безопасных препаратов не существует, каждое лекарственное средство по-своему действует на орган мишень.

Таблица 3

Побочные эффекты при использовании нейролептиков [7]

Препараты	Седация	ЭПЯ	Антихолинерг. эффекты	Ортостатические эффекты	Повышение массы тела
Арипипразол	+	+	+	+	+
Хлорпромазин	++++	+++	+++	++++	++
Клозапин	++++	+	++++	++++	++++
Флуфеназин	+	++++	+	+	+
Галоперидол	+	++++	+	+	+
Оланзапин	++	++	++	++	++++
Палиперидон	+	++	+	++	++
Перфеназин	++	++++	++	+	+
Рисперидон	+	++	+	++	++
Зипразидон	++	++	+	+	+

Риск побочных симптомов: + низкий, ++ средний, +++ средневысокий, ++++ высокий.

В представленной статье выявлена и обоснована актуальность качественной фармакотерапии шизофрении. Рассмотрены механизмы воздействия нейролептиков на нервную систему и отделы головного мозга.

Важным аспектом в терапии шизофрении является индивидуальный подбор лекарственных средств, предупреждающий рецидивы. Назначения препаратов делаются, учитывая возрастные, физические и психические параметры пациента, резистентность к тому или иному нейролептику. Качественно подобранный курс медикаментозной терапии даёт возможность вернуть человека к социальному образу жизни, восстановить нарушения памяти, скорректировать эмоциональную восприимчивость и мыслительные процессы.

Список литературы

1. Арипипразол: новые возможности антипсихотической терапии. Текст научной статьи по специальности «Клиническая медицина» Шмуклер А. Б.
2. Антипсихотики (фармакология и клиническое применение): учебное пособие. – СПб. : Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014. – с. 10
3. Арушанян Э.Б. Антипсихотические средства: методическое пособие для студентов (в вопросах и ответах) / Э.Б. Арушанян, А.В. Попов, А.П. Попова – Ставрополь. Изд-во СтГМУ, 2016. – 80 с.
4. Виноградов В. М., Каткова Е. Б. Фармакология с рецептурой : учебник для медицинских и фармацевтических учреждений среднего профессионального образования / под ред. В. М. Виноградова. — 6-е изд., испр. и доп. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2016. — с. 320
5. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение шизофрении. М., 2014
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб., испр. И доп. – М.: Новая волна, 2012. – с. 66
7. Фармакологическая терапия шизофрении (современный взгляд)
В. А. Вербенко, М. А. Аристов
8. Эффективность препарата Зипрекса (оланзапин) при принудительном лечении больных шизофренией с психопатоподобными расстройствами. Текст научной статьи по специальности «Клиническая медицина». Винникова Ирина Николаевна