

А.Н. БУРДАКОВ, И.В. МАКАРОВ,
Ю.А. ФЕСЕНКО, Е.В. БУРДАКОВА

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ В ДЕТСКОЙ ПСИХИАТРИИ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2017

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

3.1. КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Наиболее распространенной является химическая классификация нейролептиков (табл. 3.1). При этом имеется известная зависимость спектра психотропного действия от химического строения препарата. Группы производных фенотиазина с алифатическим и пиперидиновым радикалом и клозапинов являются препаратами преимущественно седативного действия со слабым антипсихотическим эффектом. Бутирофеноны и пиперазиновые фенотиазины проявляют большую селективную антипсихотическую активность и чаще вызывают ЭПН. Существует параллелизм между антипсихотическим действием и риском ЭПН. Атипичные нейролептики (нейролептики второго поколения) в целом обладают лучшим профилем переносимости при сопоставимой с типичными антипсихотическими препаратами эффективности (общие свойства нейролептиков см. в табл. 3.2).

Таблица 3.1

Химическая классификация нейролептиков

Производные фенотиазина	Тиоксантены
<i>Производные фенотиазина с алифатическим радикалом</i> • Хлорпромазин¹ (Аминазин[®]); Ларгактил[®]. • Промазин¹; Пропазин[®]. • Алимемазин¹; Тералиджен[®]. • Левомепромазин¹. • Тизерцин[®]. <i>Производные фенотиазина с пиперидиновым радикалом</i> • Пипотиазин²; Пипортил[®]; Пипортил Л4^{®4}.	• Хлорпротиксен¹; Труксал[®]. • Зуклопентиксол; Клопиксол[®]; Клопиксол акуфаз^{®5}; Клопиксол депо^{®3}. • Флупентиксол; Флюанксол[®]; Флюанксолдепо[®]. Замещенные бензамиды • Сульприд². • Эглонил[®]. • Тиаприд; Тиапридал[®]. • Амисульприд; Солиан[®].

Окончание табл. 3.1

• Тиоридазин¹; Меллерил[®]; Сонапакс[®]; Тиорил[®]; Меллерил-ретард^{®4}. • Периказин¹; Неулептил[®]. Производные фенотиазина с пиперазиновым радикалом • Трифлуоперазин². • Трифтазин[®]. • Тиопроперазин²; Мажептил[®]. • Флуфеназин; Модитен^{®3}; Модитен депо^{®3}. • Перфеназин²; Этаперазин[®]. Бутирофеноны • Галоперидол²; Галоперидол деканоат^{®3}. • Трифлуперидол² Производные дифенибутилпиперидина	Атипичные нейролептики Производные дибензодиазепина • Клозапин¹; Азалептин[®]; Лепонекс[®]. • Кветиапин; Сероквель[®]. • Оланзапин; Зипрекса[®]. Производные бензизоксазола • Рисперидон; Рисполепт[®]; Рисполепт конста^{®3}. • Зипрасидон Другие атипичные нейролептики • Арипипразол
---	--

Примечания. ¹ Преимущественно седативное действие. ² Преимущественно антипсихотическое действие с активирующим компонентом. ³ Пролонгированные препараты для парентерального введения. ⁴ Пролонгированные препараты для перорального приема. ⁵ Пролонгированные препараты для купирования острого психотического состояния.

3.2. ОБЩИЕ СВОЙСТВА НЕЙРОЛЕПТИКОВ

В табл. 3.2 даны виды фармакологического действия нейролептиков. Нейролептики относятся к группе психолептиков (веществ, угнетающих деятельность ЦНС).

- Способность большинства нейролептиков купировать психомоторную ажитацию, ослаблять состояние страха, тревоги, напряжения при психозах и неврозах позволяет использовать их малые дозы в качестве анксиолитиков, что предопределило другое название группы нейролептиков — «большие транквилизаторы», широко использовавшееся прежде.
- В обычных дозах нейролептики не обладают специфическим снотворным действием, но могут вызывать дремотное состояние и способствовать наступлению сна.
- Подавляют эффект психостимуляторов.

Таблица 3.2

Виды фармакологического действия нейролептиков

Желательное		Нежелательное
специфическое	неспецифическое	
• Общее антипсихотическое (глобальное инцизивное) действие. • Селективное антипсихотическое действие. • Первичное седативное (затормаживающее) действие. • Активирующее, дезингибирующее и антиаутистическое антипсихотическое действие	• Анальгетическое действие. • Противорвотное действие. • Гипотермическое действие	• Избыточная седация. • Тахикардия. • Снижение АД. • Повышение массы тела. • Галакторея. • Экстрапирамидные нарушения

- Усиливают действие снотворных и других успокаивающих средств, анальгетиков, местных анестетиков, алкоголя и наркотиков.
- Активирующее или даже растормаживающее действие части нейролептиков, особенно бутирофенонов и пиперазиновых фенотиазинов, используется при лечении дефицитарных расстройств.
- Антипсихотическое действие, особенно у традиционных нейролептиков, обычно коррелирует со способностью вызывать характерные экстрапирамидные реакции.
- Общая особенность психотропных препаратов — высокая липофильность, большой объем распределения (накапливаются в тканях-депо), способность легко проникать через гематоэнцефалический и другие барьеры организма.

Действие нейролептика распадается на несколько закономерных этапов (табл. 3.3).

Быстрое непосредственное действие. Первыми фармакологическими эффектами, которые проявляются спустя несколько часов/недель после начала лечения, являются седативное (может наступать сразу после введения), тимолептическое, стимулирующее и тимостабилизирующее. Результатом быстрых эффектов, наступающих на первой стадии действия нейролептика, является дезингибирующий (антиаутистический)

Таблица 3.3

**Клинические эффекты, возникающие
при воздействиях психотропными веществами**

Быстрые эффекты	
Непосредственные (прямые)	Опосредованные
1-я стадия • Седативный. • Стимулирующий. • Тимостабилизирующий. 2-я стадия • Дезингибирующий	• Дезактуализация переживаний. • Расслоение и фрагментация. • Распад связи с личностью. • Коррекция содержания. • Исчезновение патологических переживаний
Медленные эффекты	
• Изменения в течении. • Изменения в структуре. • Латентное течение	

эффект. При остром течении заболевания и массивной терапии может происходить критический выход из психоза.

Медленное непосредственное действие. Проявляется в процессе длительного лечения. Выходит за рамки симптоматического эффекта и может, воздействуя на патогенетические звенья, приводить к изменению структуры патологического состояния, а иногда к изменению формы течения заболевания.

Опосредованные (непрямые) эффекты. Возникают сразу же за появлением прямых эффектов, но особенно рельефно разворачиваются после проявления дезингибирующего действия. Продуктивная симптоматика теряет актуальность, расслаивается, фрагментируется, появляется разная степень критики к патологическим переживаниям. При благоприятном течении заболевания и адекватной терапии продуктивная симптоматика может исчезать. Большое разнообразие наблюдаемых при этом картин зависит также от включения в них различных проявлений компенсации и декомпенсации, в том числе психологических защит и копинг-механизмов.

Некоторые общие особенности побочных эффектов нейролептиков

Экстрапирамидные нарушения:

- риск выше в группе типичных нейролептиков; нарастает с усилением специфического антипсихотического действия (пипера-

зиновые фенотиазины, бутирофеноны, флупентиксол, зуклопентиксол, перициазин);

- у атипичных нейролептиков группы бензоксазола риск ЭПН значительно ниже, чем у типичных нейролептиков, но несколько выше, чем в группе дибензодиазепинов;
- препараты группы дибензодиазепинов не избавлены полностью от риска развития ЭПН.

Метаболические расстройства:

- данные о различии между атипичными препаратами противоречивы;
- риск повышения массы тела в начале лечения более выражен у клозапина, оланзапина, тиоридазина; при длительном лечении — у перфеназина, клозапина и хлорпромазина; среди атипичных нейролептиков риск повышения массы тела имеет тенденцию к снижению в ряду оланзапин — рисперидон — кветиапин — zipрасидон;
- риск нарушений липидного обмена имеет тенденцию уменьшаться в ряду клозапин — фенотиазины — галоперидол;
- риск развития нарушений обмена глюкозы имеет тенденцию уменьшаться в ряду клозапин — оланзапин — рисперидон;
- гиперпролактинемия является проблемой всех групп препаратов, но, возможно, атипичные нейролептики меньше влияют на уровень пролактина; производные дибензодиазепаина, возможно, реже вызывают гиперпролактинемия, чем рисперидон и zipрасидон.

Токсико-аллергические реакции:

- риск зависит от индивидуальной чувствительности и дозы препарата, является непредсказуемым;
- при возникновении токсико-аллергической реакции препарат должен быть немедленно отменен;
- при необходимости продолжить лечение используется препарат другой химической группы;
- контактный дерматит — состояние актуальное для медицинского персонала, работающего с хлорпромазином;
- токсические поражения печени наиболее часто связаны с применением хлорпромазина;
- токсико-аллергическое поражение миокарда описано как казуистика; связано с предшествующей эозинофилией.

Клинически значимые изменения сердечного ритма:

- риск синусовой тахикардии наибольший у препаратов с адрено- и гистаминоблокирующими свойствами, но значителен при приме-

нении всех групп нейролептиков, за исключением галоперидола и пиперазиновых фенотиазинов;

- нежелательное явление часто связано с ортостатической гипотензией;
- удлинение интервала $Q-T$ (тиоридазин, зипрасидон, клозапин; редко — кветиапин, галоперидол, фенотиазины, рисперидон); опасно развитием «пируэтной» тахикардии и электромеханической диссоциации.

Изменения картины крови:

- агранулоцитоз — наиболее строгие меры безопасности установлены по отношению к клозапину, хотя почти половина случаев связана с применением хлорпромазина; следует соблюдать осторожность при применении промазина и тиоридазина;
- повышение уровня ферментов крови, не связанное с органическим поражением, обычно незначительно и преходяще.

Противопоказания для применения нейролептиков

Абсолютные противопоказания для применения нейролептиков:

- наркотическая и алкогольная интоксикация;
- любые виды сопора и комы;
- тяжелые заболевания печени и почек;
- нарушение функции кроветворения;
- сердечно-сосудистая и легочная недостаточность;
- прогрессирующие заболевания головного и спинного мозга;
- острые лихорадочные состояния;
- закрытоугольная глаукома (для препаратов с холинолитической активностью);
- аденома предстательной железы.

Относительные противопоказания для применения нейролептиков:

- гиперчувствительность к компонентам препарата;
- истерия (галоперидол и другие нейролептики с высоким риском развития ЭПН);
- склонные к декомпенсации заболевания печени и почек;
- сердечно-сосудистые заболевания;
- нарушения ритма при препаратах с высоким и средним риском кардиотоксического действия;
- сахарный диабет, применение пероральных сахароснижающих препаратов, нарушение толерантности к глюкозе;
- органическая недостаточность ЦНС;
- заболевания ЦНС с пирамидной и экстрапирамидной симптоматикой (особенно для типичных нейролептиков);
- при беременности и кормлении — соотнесение риска и пользы.

Применение не запрещено, но требуется осторожность и тщательный мониторинг безопасности. При применении пролонгов необходимо удостовериться в переносимости препарата.

3.3. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Локализация рецепторов в ЦНС и их вероятные функции отражены в табл. 3.4.

Таблица 3.4

Локализация рецепторов в ЦНС и их предполагаемые функции

Рецептор	Локализация	Предполагаемая функция
D_2	Мезолимбические	При блокаде развиваются антипсихотический эффект, состояние эмоциональной индифферентности, депрессия
	Мезокортикальные	Когнитивные и коммуникативные процессы
	Нигростриарные	При блокаде типичные для нейролептиков ЭПН
	Тубероинфундибулярные (гипофиз)	При блокаде снижение температуры тела, повышение выработки пролактина
	Проекция ядер <i>p. vagus</i>	Пищевое поведение. Мишень противорвотного действия фенотиазинов и бутирофенонов
D_3	Пресинаптические	Стимуляция высвобождения дофамина
5-HT_{2a}	Участие в осуществлении галлюциногенного эффекта ряда препаратов. Плотность снижена при шизофрении. Блокада снижает галлюциногенный эффект кетамина и фенилциклидина, риск возникновения негативных нарушений при шизофрении, ЭПН	
	Полосатое тело	Антагонистические отношения с дофаминергическими рецепторами в зоне
	Префронтальная кора	Стимуляция выделения дофамина. Снижение выраженности негативной симптоматики. Позитивное влияние на когнитивные процессы
M-X/P	При стимуляции седативные эффекты. Связь с когнитивными функциями	
α-A/P	При блокаде мощный седативный эффект	
H_1	Снижение уровня бодрствования. Повышение аппетита. Ортостатические нарушения	

Особенности клинического действия нейролептиков обусловлены их общими нейрохимическими свойствами, заключающимися в способности избирательно блокировать в первую очередь дофаминовые D_2 -рецепторы различных отделов мозга (полосатое тело, прилежащее ядро, кора мозга). В последнее время большое значение придается воздействию на 5-НТ_{2A}-серотониновые рецепторы, к которым имеют значительное сродство атипичные нейролептики.

Мозг можно классифицировать как большую информационную систему. Одним из важных свойств этого класса систем является отсутствие однозначной связи между действующим на входе стимулом и результирующим ответом. При воздействии различных факторов (в том числе и психотропной терапии) на головной мозг возникают сложные изменения, в результате которых система стабилизируется на новом уровне. С этим связаны общие особенности фармакологического действия препаратов.

Психотропную активность нейролептиков не всегда можно напрямую увязать с блокадой определенного типа рецепторов. Взаимодействие с рецептором происходит практически мгновенно, в то время как развитие фармакологического действия растянуто во времени. Исключение составляет седативный эффект, реализующийся через гистаминергические системы. И поэтому при парентеральном введении нейролептиков специфические фармакологические эффекты (за исключением седативного) наступают не раньше, чем при пероральном способе введения, но реже встречаются ЭПН и дисфория.

Парентеральное введение нейролептиков (за исключением депонированных препаратов) оправдано при состояниях психомоторного возбуждения, стойком отказе от приема лекарств, затруднении глотания или нарушении функции желудочно-кишечного тракта, приводящем к нарушению всасывания препарата.

Отсутствует прямая зависимость фармакологического действия и от сродства препарата к определенным типам рецепторов, хотя можно говорить о связи блокады D_1/D_2 -дофаминовых рецепторов с характерными для нейролептиков психотропными эффектами и экстрапирамидными нарушениями.

Общие особенности традиционных нейролептиков

Традиционные нейролептики до сих пор являются основным методом психофармакотерапии. Механизм их действия связывают, в первую очередь, с влиянием на дофаминергические нейроны мезолимбической и нигростриарной областей.

Традиционные нейролептики эффективны как при купировании острых приступов, так и при длительной поддерживающей терапии, что

выражается в снижении количества рецидивов, увеличении времени и качества ремиссии, повышении уровня социальной компетентности. Применение этих препаратов позволило находиться дома многим больным, которые раньше были обречены на длительное, порой многолетнее пребывание в психиатрической больнице. По данным контролируемых исследований при приеме типичных нейролептиков полная ремиссия (иногда с остаточной симптоматикой) развивалась в 60% случаев, тогда как при применении плацебо — только в 20%. Ухудшение или отсутствие улучшения при приеме нейролептиков отмечалось в 8% случаев, тогда как при приеме плацебо — почти у половины больных.

Одним из значимых преимуществ препаратов этой группы является их невысокая стоимость.

Эффективность связана, в первую очередь, с воздействием на продуктивную симптоматику. Антидефицитарное действие, проявляющееся

Таблица 3.5

**Сравнение негативных влияний психофармакотерапии
и других психопатологических состояний с дефицитарной симптоматикой**

Психопатологические проявления	Негативные влияния терапии	Дефект	ППД ¹	Госпитализм
Уплотнение аффекта	+	++	+	+
Ангедония	+	+	++	+
Тенденция к снижению настроения	+	—	++	±
Анергия	+	++	+	++
Моторная заторможенность	++	+	+	+
Бедность речи (словарная и тональная)	+	++	+	++
Дефицит внимания	+	+	±	+
Снижение интеллектуальных функций	—	++	—	+
Гиперсомния	++	+	—	+
Ослабление (обрыв) социальных связей	+	++	+	++

Примечание. ¹ Постпсихотическая депрессия.

в снижении вялости и заторможенности, повышении психической активности, определяется активирующим и растормаживающим эффектами.

В то же время лечение типичными нейролептиками связано со значительными трудностями. Высока частота лекарственной резистентности (порядка 20–30% впервые заболевших). Часто непредсказуемый характер терапевтического эффекта фактически заставляет использовать метод «проб и ошибок». В свою очередь, способствуя редукции негативной симптоматики, они сами способны вызывать негативные изменения, мало отличимые феноменологически от шизофренического дефекта.

Одной из главных проблем во время применения типичных нейролептиков является риск развития экстрапирамидных нарушений, в том числе таких тяжелых, как поздняя дискинезия и злокачественный нейролептический синдром. Гиперпролактинемия, часто встречающаяся при применении традиционных нейролептиков, может приводить к галакторее, гинекомастии, нарушениям менструального цикла, импотенции, остеопорозу и водной интоксикации. Частым побочным эффектом является повышение массы тела.

Сравнение негативных влияний психофармакотерапии и других психопатологических состояний с дефицитарной симптоматикой отражено в табл. 3.5.

Общие особенности атипичных нейролептиков

Своеобразной вехой в истории психофармакотерапии стало появление на фармацевтическом рынке клозапина (Лепонекс[®], Азалептин[®]), который, не вызывая традиционных неврологических побочных эффектов, позволял добиться улучшения у резистентных больных и воздействовал на негативную симптоматику.

Общие свойства атипичных нейролептиков:

- эффективное устранение продуктивной симптоматики;
- способность первично воздействовать на негативную симптоматику;
- отсутствие или незначительная выраженность неврологических побочных эффектов.

Особенности фармакологического действия связываются с избирательным сродством к мезолимбической и мезокортикальной дофаминергической системе мозга. Менее выраженное влияние на дофаминовые рецепторы нигростриарной зоны в сочетании со способностью блокировать 5-НТ₂-серотониновые рецепторы приводит к уменьшению риска возникновения нежелательных явлений и первичному про-

тивододефицитарному действию. В отличие от традиционных нейролептиков, противододефицитарный эффект атипичных не сводится к повышению активности, а проявляется в улучшении коммуникативных и, возможно, когнитивных способностей, хотя сведения о таком эффекте противоречивы.

Являясь сопоставимыми по эффективности с традиционными препаратами, атипичные нейролептики имеют значительно лучший профиль безопасности. Если, например, у галоперидола антипсихотическое действие наступает одновременно с экстрапирамидными нарушениями, то у рисперидона дозы, на которых наступает антипсихотическое действие и экстрапирамидные нарушения, «разведены». Некоторые препараты, например клозапин, считаются практически лишенными риска ЭПН. Анализ контролируемых исследований рисперидона, оланзапина, кветиапина, амисульприда, zipрасидона позволяет предполагать, что при лечении этими препаратами риск возникновения поздней дискинезии меньше.

Повышение переносимости позволяет шире назначать лечение амбулаторно, создает условия для улучшения комплайенса и терапевтического альянса, повышает качество жизни больных и их доступность для социализирующих вмешательств. Это способствует более эффективному лечению и улучшению общего прогноза.

Атипичные нейролептики, наряду с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), все шире используются в детской практике в связи с лучшим профилем эффективности и безопасности. Из включенных в анализ 83 039 детей и подростков младше 17 лет в США в 2000 г. психотропные препараты получали 62,3%, причем 46,7% приходилось на метилфенидат, рисперидон и сертралин. Из включенных в анализ 380 госпитализированных пациентов младше 18 лет в 1997–2000 гг. в США 23% получали атипичные нейролептики (68% рисперидон, 27% кветиапин, 5% оланзапин).

Несмотря на то что распространенность ЭПН при применении атипичных нейролептиков у детей значительно ниже, следует помнить о сохраняющемся риске ЭПН и злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС).

Долгосрочное применение атипичных нейролептиков экономически выгодно, несмотря на их высокую стоимость, что связано со снижением расходов на лечение и реабилитацию вследствие повышения социальной компетентности пациентов и снижения потребности в госпитализации.

К сохраняющимся проблемам всей группы следует отнести изменение картины крови (особенно для клозапина), повышение уровня

пролактина, изменение липидного спектра сыворотки крови, повышение массы тела. Однако активное обсуждение этих нежелательных явлений свидетельствует о повышении уровня безопасности, так как значительно уменьшилась актуальность тяжелых, а порой калечащих экстрапирамидных нарушений. Возможно, риск негативного влияния на обмен глюкозы у атипичных нейролептиков выше, чем у традиционных препаратов. В табл. 3.6 приведены две основные группы атипичных антипсихотиков.

Таблица 3.6

Группы атипичных антипсихотиков

Дибензодиазепины	Производные бензоксазола
Клозапин, оланзапин, кветиапин	Рisperидон, zipрасидон
Мультицентровое взаимодействие с рецепторными системами	Взаимодействие в первую очередь с дофаминовыми и серотониновыми рецепторами

Существующий в настоящее время недостаток пролонгов атипичных нейролептиков сужает возможности лечения пациентов с ограниченным комплаенсом.