

Методическая разработка

для аудиторной и внеаудиторной работы
студентов III курса
фармацевтического факультета

**Тема: «Антипсихотические средства.
Этиловый спирт»**

Составители:

Заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и биохимии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», д.м.н. С.И. Павлова

Доцент кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, к.м.н. Д.Е. Юров

1. АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Антипсихотические средства (АПС) используются для уменьшения проявлений психозов, возникающих при психотических расстройствах, органических заболеваниях головного мозга, приеме некоторых ЛС, а также для купирования психомоторного возбуждения различного генеза.

Основное показание к их назначению **шизофрения** – наиболее распространенное психическое расстройство, которое диагностируется примерно у 1% населения. Симптомы заболевания подразделяются на **продуктивные** – агитация, бред, галлюцинации и **негативные** – потеря интереса к окружающему, притупление эмоций, отсутствие инициативности, неспособность получить удовольствие от любого вида деятельности, бедность речи. Одновременно наблюдаются поведенческие и когнитивные нарушения. Антипсихотические средства уменьшают проявления психоза и позволяют адаптироваться в социальной среде.

Гипотеза **«дофаминового дисбаланса»**, объясняющая патогенез шизофрении, предполагает наличие гиперактивности мезолимбической дофаминергической передачи в головном мозге, что приводит к появлению продуктивной симптоматики, с одновременным снижением дофаминергической активности в мезокортикальном пути, проявляющееся в негативных и когнитивных симптомах

Первым антипсихотиком был хлорпромазин, введенный в клиническую практику в 1953 году. Несколько позже ЛС этой группы получили название «нейролептики» (греч. neuron – нерв, lēpsis – захват), так как считалось, что степень их антипсихотической активности зависит от выраженности двигательных экстрапирамидных расстройств и своеобразной седации, которые они вызывают. Антипсихотическое действие этих ЛС связано в основном с блокадой дофаминовых рецепторов (D_2 -R) в прилежащем ядре и лимбической системе (проекциях мезолимбического дофаминового пути).

Появление в 1972 году клозапина в клинической практике положило начало созданию антипсихотиков нового поколения с минимальным действием (или его отсутствием) на двигательную активность и большей эффективностью в отношении позитивных и особенно негативных симптомов. Такие ЛС получили название «атипичных». Эти антипсихотические средства имеют меньшее сродство к D_2 -рецепторам и большее к $5-HT_2$ -рецепторам фронтальной и префронтальной коры, блокада которых повышает уровень мезокортикальной нейротрансмиссии дофамина и уменьшает выраженность негативных симптомов.

Накопленный к настоящему времени опыт применения «атипичных» антипсихотиков показывает, что они значительно снижают риск возникновения экстрапирамидных нарушений, гинекомастии и галактореи, однако увеличивают вероятность метаболических расстройств и сердечно-сосудистых осложнений. Терапия этими ЛС может вызывать развитие ожирения, сахарного диабета 2 типа, повышение уровня атерогенных липидов. Важно отметить, что атипичные антипсихотики с высоким аффинитетом к D_2 -рецепторам (такие как рисперидон, сульпирид и амисульприд) могут вызывать гиперпролактинемия, аналогично типичным нейролептикам. Кроме того, все антипсихотические препараты могут провоцировать пируэтную тахикардию (torsade de pointes), что может приводить к внезапной смерти. Это осложнение связано с их способностью удлинять интервал QT, и считается, что атипичные нейролептики вызывают его чаще.

Антипсихотические средства *вызывают многозвенную блокаду как ЦНС, так и вегетативной нервной системы*, что может проявляться антагонистическим действием в отношении не только **дофаминовых** и **серотониновых**, но и **М-холино-, α -адренорецепторов**, а также **H_1 -рецепторов**. Вследствие химической неоднородности ЛС данной группы их взаимодействие с рецепторами различается по степени специфичности и аффинности.

Таблица 1. Классификация антипсихотических средств

Типичные	Атипичные
1. <i>Производные фенотиазина</i> • Хлорпромазин (аминазин) • Флуфеназин • Тиоридазин 2. <i>Производные бутирофенона</i> • Галоперидол • Дроперидол 3. <i>Производные тиоксантена</i> • Хлорпротиксен	1. <i>Производные дибензодиазепина</i> • Клозапин 2. <i>Производные бензоксазола</i> • Рисперидон 3. <i>Производные пиперазина</i> • Зипрасидон • Арипипразол 4. <i>Производные фенилиндолла</i> • Сертиндол 5. <i>Замещенные бензамиды</i> • Сульпирид • Амисульприд

Таблица 2. Основные отличия типичных и атипичных антипсихотических лекарственных средств

Типичные D ₂	Атипичные D ₂ < 5-HT ₂ (1:20)
- Устраняют продуктивную симптоматику - Вызывают выраженные экстрапирамидные нарушения - Вызывают гиперпролактинемия	- Устраняют продуктивную симптоматику и ослабляют выраженность негативных симптомов шизофрении - Меньший риск развития экстрапирамидных нарушений и гиперпролактинемии - Увеличивают риск развития метаболических нарушений (сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия)

Схема 1. Механизм действия антипсихотических средств

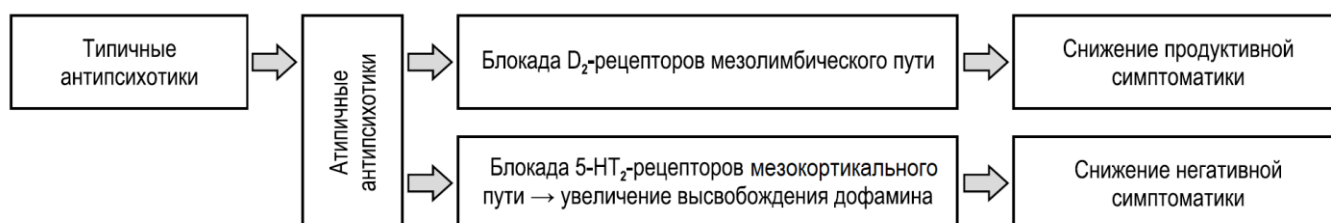


Схема 2. Графологическая структура темы «Типичные антипсихотические лекарственные средства»

Основные группы	Производные фенотиазина	Производные бутирофенона	Производные тioxантена
Блокада рецепторов	D ₁ и D ₂ -, α-адрено-, М-холино-, Н ₁ -, 5-HT _{1A} , 5-HT ₂ -Rp		
Фармакологические эффекты	Антипсихотический, седативный; противорвотный, снижение тонуса скелетной мускулатуры, гипотермический, гипотензивный, потенцирование действия лекарственных средств, угнетающих ЦНС, антидепрессивный (хлорпротиксен)		
Показания	Психозы, рвота и икота центрального происхождения, гипертермия; нейролептанальгезия (дроперидол)		
Побочные эффекты	Дневная сонливость, депрессия; экстрапирамидная симптоматика (паркинсонизм, дискинезии, ригидность); антихолинергическая симптоматика (тахикардия, затруднение мочеиспускания, обстипация, нарушение аккомодации, увеличение ВГД, сухость кожи и слизистых); гиперпролактинемия (галакторея, гинекомастия, аменорея) и ортостатическая гипотензия; удлинение QT.		

Таблица 3. Графологическая структура темы «Атипичные антипсихотические лекарственные средства»

Препараты	Рisperидон	Клозапин
Рецепторный механизм	5-HT ₂ -, D ₂ -, α-адрено-Rp	D ₄ -, 5-HT ₂ -, М-холино, Н ₁ -, α-адрено-Rp
Фармакол. эффекты	Антипсихотический; седативный и гипотензивный (клозапин)	
Показания к назначению	Психозы, резистентные к типичным антипсихотическим средствам	
Побочные эффекты	Возбуждение, тревога, гиперпролактинемия, удлинение QT	Агранулоцитоз, сонливость, ортостатическая гипотензия, тахикардия, затруднение мочеиспускания, обстипация, нарушение аккомодации, увеличение ВГД, мидриаз, сухость кожи и слизистых, удлинение QT

Таблица 4. Механизмы фармакологических эффектов антипсихотических лекарственных средств

Фармакологические эффекты	Локализация действия	Блокада рецепторов
Редукция продуктивной симптоматики	Мезолимбические и мезокортикальные проекции	Семейство D ₁ , D ₂
Редукция негативной симптоматики		5-HT ₂
Седативный	Восходящая ретикулярная формация, лимбическая система и гипоталамус	H ₁ -рецепторы, α-адренорецепторы
Гипотермический	Центр терморегуляции	Семейство D ₂ α-адренорецепторы
Противорвотный	Триггерная зона рвотного центра	Семейство D ₂
Гипотензивный	Гипоталамус, СДЦ, сосуды	5-HT ₂ , α-адренорецепторы
Гиперпролактинемия	Гипоталамо-гипофизарная область	Семейство D ₂
Экстрапирамидные нарушения	Нигростриатная проекция	Семейство D ₁ , D ₂
Уменьшение риска развития экстрапирамидных нарушений		M-холинорецепторы
Антихолинергический синдром	Периферические органы	M-холинорецепторы
Повышение аппетита, увеличение массы тела, противовоспалительный и антиэкссудативный	Восходящая ретикулярная формация ствола головного мозга, периферические рецепторы	H ₁ -рецепторы

Вопросы и задания по теме: «Антипсихотические средства»

1. Назовите типичные и атипичные антипсихотические средства
2. Объясните механизм следующих эффектов антипсихотических средств:
 - антипсихотического
 - экстрапирамидных нарушений
 - гиперпролактинемии
 - гипотензивного
 - седативного
 - противорвотного
3. Назовите антипсихотические средства, которые устраняют продуктивную и негативную симптоматику при шизофрении и практически не вызывают экстрапирамидные нарушения и гиперпролактинемия.
4. Заполните таблицу 5. «Побочные эффекты антипсихотических средств»

Побочные эффекты	Типичные антипсихотики (хлорпромазин)	Атипичные антипсихотики (клозапин)
Дневная сонливость, апатия		
Лекарственный паркинсонизм		
Галакторея, гинекомастия, эректильная дисфункция		
Ортостатическая гипотензия		
Тахикардия, повышение ВГД, задержка мочи, обстипация		
Агранулоцитоз		
Гепатотоксичность, фотосенсибилизация		
Нарушение толерантности к глюкозе		

5. Появление гинекомастии, галактореи при приеме антипсихотических средств обусловлены блокадой:
 - 1) D₂-рецепторов;
 - 2) 5-HT₂-рецепторов;
 - 3) M-холинорецепторов;
 - 4) α-адренорецепторов;
 - 5) H₁-рецепторов.

6. Назовите побочные эффекты антипсихотических средств, связанные с блокадой дофаминовых рецепторов в неостриатуме:
 - 1) гиперпролактинемия;
 - 2) ортостатическая гипотензия;
 - 3) тахикардия;
 - 4) экстрапирамидные расстройства;
 - 5) эректильная дисфункция.
7. Механизм экстрапирамидных расстройств антипсихотических средств обусловлен блокадой:
 - 1) D₂-рецепторов;
 - 2) 5-HT₂-рецепторов;
 - 3) M-холинорецепторов;
 - 4) α-адренорецепторов;
 - 5) H₁-рецепторов.
8. Назовите противопаркинсоническое средство, используемое для купирования экстрапирамидных расстройств у больных шизофренией:
 - 1) золпидем;
 - 2) клоназепам;
 - 3) леводопа;
 - 4) тригексифенидил;
 - 5) этосуксимид.
9. Отметьте побочные эффекты антипсихотических средств, обусловленные наличием у них M-холиноблокирующей активности:
 - 1) задержка мочи;
 - 2) нарушение аккомодации;
 - 3) сухость кожи и слизистых;
 - 4) брадикардия;
 - 5) увеличение внутриглазного давления.
10. Укажите побочные эффекты антипсихотических средств, связанные с блокадой D₂-рецепторов гипофиза:
 - 1) галакторея;
 - 2) гипотензия;
 - 3) сухость кожи и слизистых;
 - 4) экстрапирамидные расстройства;
 - 5) эректильная дисфункция.
11. Определите ЛС, обладающее следующими свойствами:
 - 1) относится к группе типичных антипсихотических средств;
 - 2) оказывает непродолжительное антипсихотическое действие;
 - 3) потенцирует действие опиоидных анальгетиков, снотворных, общих анестетиков;
 - 4) в сочетании с фентанилом используется для нейролептанальгезии.
12. Определите ЛС, обладающее следующими свойствами:
 - 1) относится к группе атипичных антипсихотических средств;
 - 2) купирует негативную и продуктивную симптоматику психозов;
 - 3) характеризуется низким риском развития экстрапирамидных нарушений и гиперпролактинемии;
 - 4) применение сопряжено с риском агранулоцитоза
13. Какие фармакологические эффекты антипсихотических средств являются результатом блокады дофаминовых рецепторов в ЦНС?
 - 1) антидепрессивный;
 - 2) антипсихотический;
 - 3) гипотензивный;
 - 4) противорвотный;
 - 5) седативный.
14. Какие побочные эффекты характерны для хлорпромазина?
 - 1) возбуждение;
 - 2) затрудненное мочеиспускание;
 - 3) зрительные и слуховые галлюцинации;
 - 4) ортостатическая гипотензия;
 - 5) тремор и гиперкинезы.

15. Для дроперидола характерны:

- 1) антипсихотическая активность;
- 2) потенцирование действия опиоидных анальгетиков;
- 3) применение с целью нейролептаналгезии;
- 4) противорвотная активность;
- 5) психостимулирующая активность.

Ситуационные задачи

1. Женщина 35-ти лет в связи с выраженным галлюцинаторно-бредовым синдромом в течение длительного времени принимает галоперидол. Несколько дней назад у нее возникла экстрапирамидная дисфункция, включающая брадикинезию и тремор в покое. При осмотре психиатром выявлены глубокие изменения личности, характеризующиеся негативной симптоматикой шизофрении. Рекомендована отмена галоперидола и перевод на терапию клозапином с предварительным выполнением общего анализа крови до первого приема препарата и последующим контролем показателей крови с определенной регулярностью.

Что мотивировало врача к принятию такого решения?

К какой группе лекарственных средств относится клозапин?

Почему психиатр назначил пациентке исследования показателей периферической крови в динамике?

Каковы возможные побочные эффекты клозапина?

2. Пациент 42-х лет длительное время наблюдается у психиатра по поводу тяжелого эндогенного психического заболевания. В течение многих лет он получал поддерживающую терапию антипсихотическими препаратами, чувствовал себя удовлетворительно. Его состояние изменилось накануне на фоне отказа от приема антипсихотического средства. В связи с жалобами на отсутствие сна и появившуюся немотивированную тревогу, осмотрен психиатром, которому пациент сообщил, что «за ним следят». Рекомендовано возобновление приема антипсихотического препарата с обязательным увеличением дозы. Для предупреждения экстрапирамидной симптоматики назначено антипаркинсоническое средство.

К какой группе антипсихотических средств, вероятнее всего, относится препарат, принимаемый пациентом?

Какой антипаркинсонический препарат обычно назначается для предупреждения и коррекции экстрапирамидных расстройств при лечении антипсихотическими средствами?

Какие антипаркинсонические лекарственные средства и почему нельзя использовать с этой целью?

2. ЭТИЛОВЫЙ СПИРТ (ЭТАНОЛ)

Главные фармакологические эффекты этилового спирта связаны с его угнетающим действием на ЦНС, которое сходно с действием на ЦНС ингаляционных общих анестетиков. Этанол применяется в медицине, в основном, местно, однако, наибольшее значение он имеет в связи с избыточным употреблением (злоупотреблением) алкогольсодержащих напитков. Злоупотребление этанолом создает большие медицинские и социально-экономические проблемы.

Таблица 6. Симптомы острого отравления этанолом и меры помощи.

Симптомы отравления	Меры помощи
<u>Действие на ЦНС</u> (симптомы сходны с отравлением другими седативно-снотворными средствами): 1. Седация и ослабление страха. 2. Угнетение дыхания. 3. Нарушение речи, походки, поведения, потеря сознания. <u>Действие на сердечно-сосудистую систему:</u> 1. Угнетение сократимости миокарда. 2. Вазодилатация. 3. Тахикардия. 4. Гипотензия. <u>Раздражение некоторых отделов ЖКТ:</u> 1. Гиперсаливация. 2. Гиперсекреция слизи в желудке. 3. Рвота.	1. Поддержание дыхания на адекватном уровне (введение O_2, искусственное дыхание). 2. Предупреждение аспирации рвотных масс. 3. Введение глюкозы, растворов электролитов (в случае их потери с рвотными массами). 4. Промывание желудка. 5. Коррекция гипотензии. 6. Коррекция ацидоза (введение гидрокарбоната).

Таблица 7. Влияние хронического употребления этанола на органы и системы организма человека

Орган/Система	Проявления
ЦНС	• Толерантность. • Физическая зависимость. • Абстинентный синдром (дискомфорт, гипервозбудимость, судороги, токсический психоз, делирий).
Печень и ЖКТ	• Накопление жира в клетках печени → алкогольное ожирение печени → алкогольный гепатит → цирроз. • ↑ секреции желудка и поджелудочной железы → ↑ риска возникновения гастритов и панкреатитов. • Нарушения памяти, интеллекта, двигательных функций, эмоциональная лабильность, амнезия.
Кровь	• Анемии средней степени, угнетение пролиферации костного мозга, нарушение гемостаза.
ССС	• Миокардиты, аритмии, гипертензия.
Эндокринная система	• Нарушение баланса воды и электролитов, гинекомастия, атрофия тестикул.
Иммунная система	• Изменение: функции гранулоцитов, ответа лимфоцитов на митогены, числа Т-клеток, активности NK клеток, уровня фактора некроза опухолевых клеток. • ↑ частоты инфекционных болезней. • ↑ риска развития рака ротовой полости, глотки, гортани, пищевода, печени.
Фетальный алкогольный синдром	Развивается при употреблении алкоголя во время беременности и проявляется в нарушении развития лица (широко расставленные глаза, короткие глазные щели, маленькие щечные кости), уменьшении окружности черепа, задержке роста и умственного развития, расстройстве поведения (гиперактивность и трудность интеграции в коллектив), разной степени аномалий развития органов.

Таблица 8. Основные подходы к медикаментозному лечению зависимости к этанолу

I. Лечение абстинентного синдрома		
• Бензодиазепины (↓ психомоторное возбуждение, тревога, судорожная готовность) • Бета-адреноблокаторы (↓ тахикардия, артериальная гипертензия, тремор) • Дезинтоксикационная и симптоматическая терапия		
II. Лечение хронического алкоголизма (уменьшение влечения к алкоголю)		
Лекарственное средство	Механизм действия	Фармакологический эффект
Дисульфирам	ингибирование альдегиддегидрогеназы	накопление токсичного ацетальдегида
Налтрексон	блокирует опиоидные μ -рецепторы	уменьшение эффектов эндорфинов
Акомпронат	точный механизм действия неизвестен	уменьшает ощущение потребности в алкоголе, может использоваться в комбинации как с дисульфирамом, так и налтрексоном

*– В Российской Федерации не зарегистрирован

Вопросы и задания по теме: «Этиловый алкоголь»

- Укажите симптомы острого отравления этанолом?
 - 1) седация;
 - 2) угнетение дыхания;
 - 3) гипертензия;
 - 4) гипотензия;
 - 5) брадикардия.
- Симптомами хронического употребления этилового спирта являются:
 - 1) синдром отмены;
 - 2) гипотензия;
 - 3) снижение секреторной функции желудка;
 - 4) снижение интеллекта;
 - 5) повышение риска развития панкреатита.
- Какое ЛС применяют для лечения хронического алкоголизма?
 - 1) галоперидол;
 - 2) дисульфирам;
 - 3) бромкриптин;
 - 4) тригексифенидил;
 - 5) этосуксимид.
- Выберите правильные утверждения, касающиеся дисульфирама:
 - 1) угнетает фермент алкогольдегидрогеназу;
 - 2) угнетает фермент альдегиддегидрогеназу;
 - 3) потенцирует угнетающее действие этанола на ЦНС;
 - 4) ускоряет метаболизм этилового спирта;
 - 5) при приеме с этанолом вызывает рвоту, чувство страха, гипотензию.

Список сокращений

БАР	– биполярное аффективное расстройство
БДЗ	– бензодиазепины
БТ	– барбитураты
ВГД	– внутриглазное давление
ВЧД	– внутричерепное давление
BZ-Rp (ω -Rp)	– бензодиазепиновый рецептор
ГАМК	– гамма-аминомасляная кислота
ДАГ	– диацилглицерол
5-HT _{1A} -Rp	– серотониновый рецептор 1A подтипа
ИТФ	– инозитолтрифосфат
ЛС	– лекарственное средство
МАК	– минимальная альвеолярная концентрация
МК	– мозговой кровоток
NMDA-Rp	– глутаматные рецепторы NMDA-типа
НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства
ПАБК	– парааминобензойная кислота
ПГ E ₂	– простагландин E ₂
цАМФ	– циклический аденозинмонофосфат

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Харкевич Д.А. Фармакология. 13-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 908 с.
2. Фармакология: учебник / под. ред. Р.Н. Аляутдина. – 7-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 1152 с.
3. B.G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A.J. Trevor. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination & Board Review – 12th ed. – McGraw-Hill Education, 2019. – 585 p
4. H.P. Rang, J.M. Ritter, R.J. Flower, G. Henderson. Rang & Dale's Pharmacology. – 9th ed. – Wolters Kluwer, 2020. – 755 p.
5. Tripathi K.D. Essentials of Medical Pharmacology. 8-th ed. – New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, 2019.