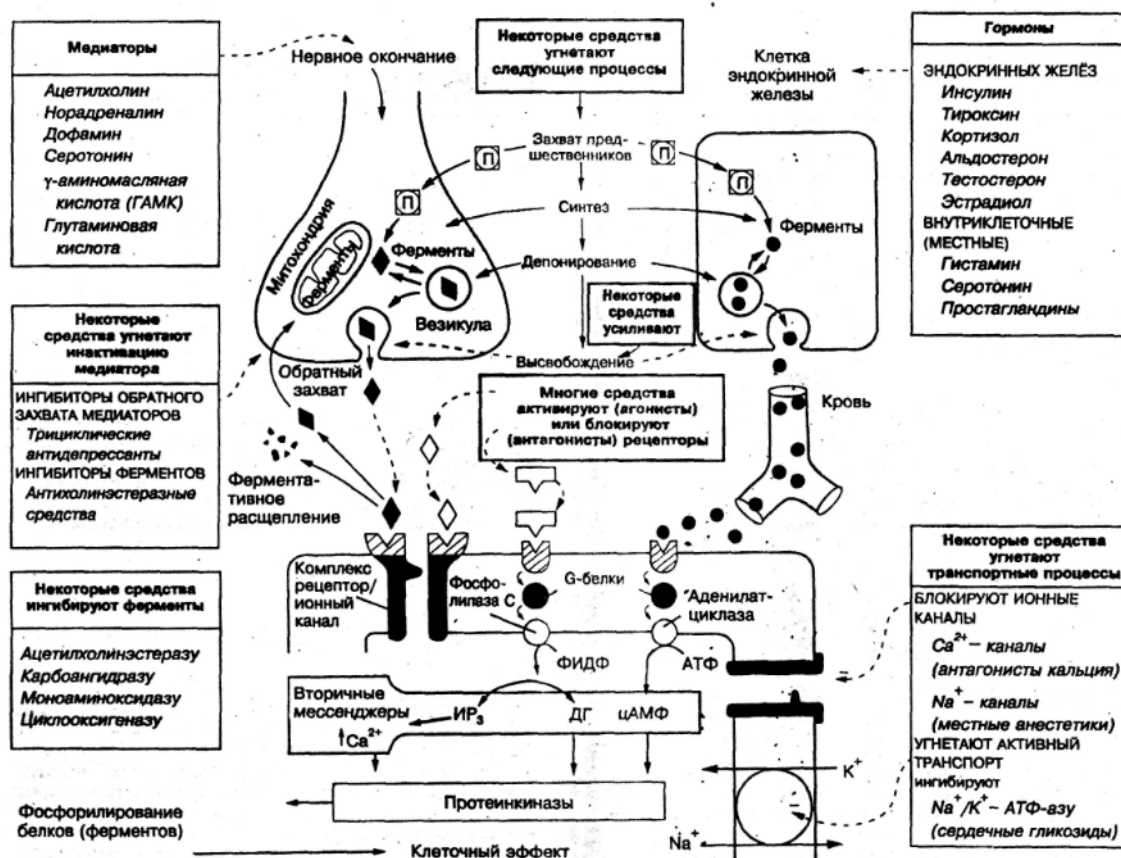


Медиаторы, рецепторы... в схемах:

Введение: принципы действия лекарственных веществ



Фармакология — это наука, изучающая взаимодействие лекарственных веществ с организмом человека. Основными разделами фармакологии являются:

- 1) фармакодинамика — изучает биологические эффекты лекарств в организме;
- 2) фармакокинетика — изучает процессы всасывания, распределения, метаболизма и экскреции лекарственных веществ.

На рисунке показаны некоторые механизмы действия лекарственных веществ в организме. Отдельные лекарственные вещества (например, общие анестетики, осмотические диуретики) оказывают неспецифическое действие, обладая физико-химическим механизмом действия. Некоторые лекарственные средства действуют как ложные субстраты или ингибиторы ферментов (в нижней части рисунка слева) и транспортных систем (в нижней части рисунка справа). Многие лекарственные вещества специфически связываются с белками биологических мембран клеток. Эти белки называются рецепторами (R). С рецепторами связываются различные эндогенные вещества организма: медиаторы (в верхней части рисунка слева, $\blacklozenge$) и гормоны (в верхней части рисунка справа, $\bullet$). Так, например, медиатором, высвобождающимся из окончаний мотонейронов и активирующим рецепторы скелетной мускулатуры, вызывая тем самым сокращение мышц, является ацетилхолин. Медиаторы и лекарственные вещества, активирующие рецепторы и вызывающие биологический эффект, называются агонистами. Лекарственные вещества, связывающиеся с рецепторами, но не вызывающие их активации и биологического эффекта, уменьшающие или устраняющие эффекты агонистов, называются антагонистами (на рисунке показаны в виде $\hookrightarrow$).

Активация рецепторов агонистами или гормонами приводит к усилению физиологического или биохимического ответа клеток. Клеточные эффекты могут быть связаны с изменением ионной проницаемости мембран, усилением процессов транскрипции ДНК, а также изменением концентрации внутриклеточных вторичных посредников (мессенджеров) (в нижней части рисунка).

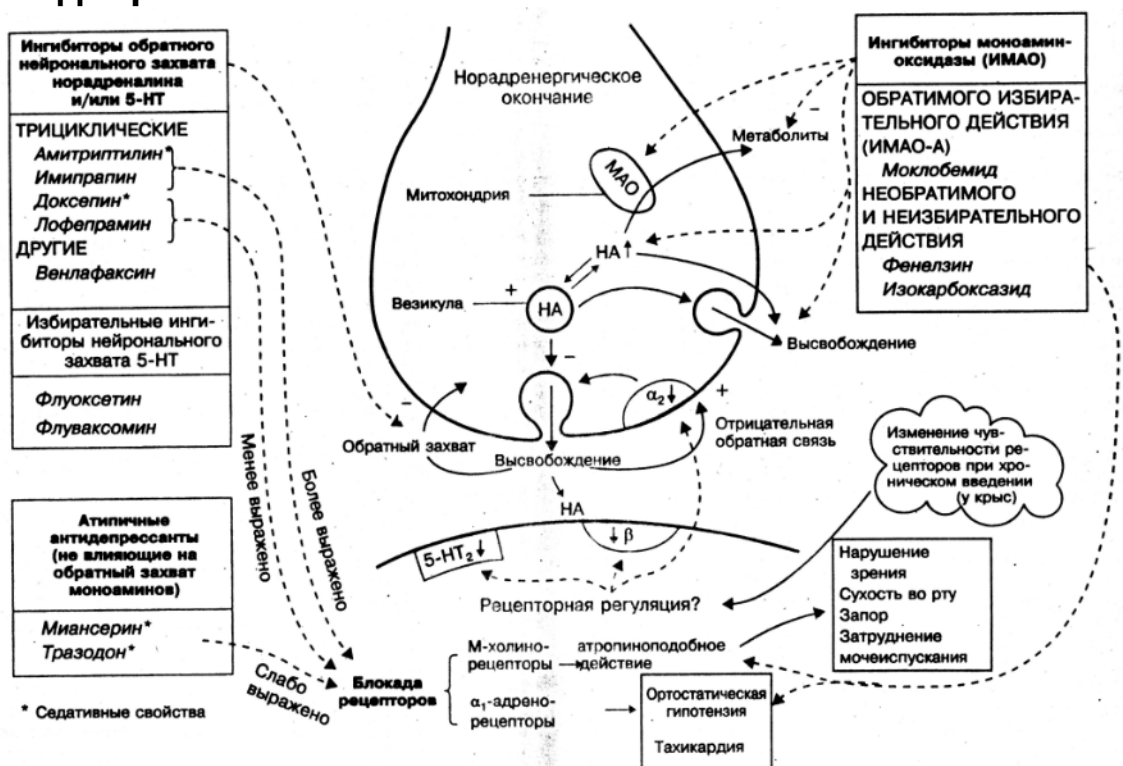
Взаимодействие между лекарственным веществом и связывающей частью рецептора зависит от степени их комплементарности (пространственного соответствия). При высокой степени комплементарности между лекарственными веществами и рецепторами образуется больше связей (обычно нековалентных), силы

притяжения между ними будут сильнее, а сродство лекарства к рецепторам больше. Способность лекарственных веществ соединяться с рецепторами определенного типа называется специфичностью (избирательностью). Абсолютной избирательности действия веществ практически не существует, но многие соединения обладают относительной избирательностью (селективностью) взаимодействия с рецепторами определенных типов.

Лекарственные средства наряду с основным (терапевтическим) действием могут вызывать целый ряд побочных (нежелательных) эффектов (см. главу 45), варьирующих от тривиальных (например, легкая тошнота) до фатальных (например, апластическая анемия).

...

Средства, применяемые при аффективных состояниях. Антидепрессанты



Аффективные состояния (лат. *afectus* — душевное волнение, страсть) — это эмоциональные нарушения, сопровождающиеся изменением поведения и соматовегетативными расстройствами (нарушение аппетита, сна, изменение массы тела и др.). Наиболее ярким проявлением эмоциональных расстройств являются маниакально-депрессивные психозы, характеризующиеся чередованием **маниакальных и депрессивных фаз**. Депрессия отмечается чаще, чем маниакальное состояние (повышенное настроение, психомоторное, интеллектуальное и речевое возбуждение). Депрессия характеризуется подавленным настроением, чувством страха, неуверенности и безнадежности, в этом состоянии очень высока вероятность самоубийства, хотя в основном прогноз бывает благоприятным.

Большинство антидепрессантов (лекарственных средств, применяемых при депрессии) угнетают обратный нейрональный захват норадреналина (НА) и/или серотонина (5-НТ) (в верхней части рисунка слева). Трициклические антидепрессанты являются препаратами 1-го поколения, они обладают, с одной стороны, высокой антидепрессивной активностью, а с другой — выраженным седативным и вегетотропным действием (побочные эффекты препаратов, связанные с блокадой м-холинорецепторов и α-адренорецепторов, показаны в нижней части рисунка), что ограничивает их применение в клинике. При передозировке трициклических антидепрессантов возможны проявления кардиотоксического действия и появление судорог. К новому поколению антидепрессантов относятся **избирательные ингибиторы нейронального захвата серотонина**, более безопасные при использовании и имеющие другие побочные эффекты (в основном вызывают желудочно-кишечные расстройства). **Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)** (в верхней части рисунка справа) применяют редко, так как при их использовании может отмечаться появление «тираминового» синдрома (возникает при приеме лекарств и продуктов питания,

содержащих тираминоподобные вещества, например, сыра, копчёностей). Частота использования ингибиторов моноаминоксидазы увеличилась после введения в клиническую практику ингибиторов **МАО-А** обратимого действия (в верхней части рисунка справа).

Некоторые «**атипичные**» **антидепрессанты** не являются ингибиторами МАО и не угнетают захват моноаминов (в нижней части рисунка слева). Антидепрессанты противопоказаны при эпилепсии, так как они могут спровоцировать появление судорожных припадков. Терапевтический эффект антидепрессантов проявляется через 2-3 недели. Возможно, это связано постепенным изменением чувствительности центральных 5-НТ рецепторов и/или адренорецепторов. Антидепрессанты эффективны при депрессии в среднем у 70% пациентов. При отсутствии эффекта от медикаментозной терапии в случаях выраженной депрессии иногда используют электрошоковую терапию. В тяжёлых случаях (отсутствие эффекта от монотерапии антидепрессантами и электрошоковой терапией) некоторые психиатры рекомендуют комбинировать трициклические антидепрессанты с препаратами лития или ингибиторами моноаминоксидазы, однако вследствие их взаимодействия возможны опасные побочные эффекты. Для предупреждения рецидивов депрессии антидепрессанты применяют в течение 4—6 месяцев. Внезапная отмена антидепрессантов, особенно ингибиторов МАО, может вызвать тошноту, рвоту, паническое состояние, тревогу и двигательное возбуждение.

Причины развития депрессии и механизм действия антидепрессантов неизвестны. Согласно **моноаминовой теории**, депрессии является результатом понижения активности центральных норадренергических и/или серотонергических систем, однако у этой теории есть много противоречий. В настоящее время широко изучают влияние антидепрессантов на активность рецепторов в головном мозге.

При мании и биполярных эмоциональных расстройствах (чередование маниакального и депрессивного состояний) эффективны препараты лития. Соли лития токсичны, имеют малую широту терапевтического действия и часто вызывают побочные эффекты. Способностью корректировать настроение обладает карбамазепин — препарат можно использовать при мании в случаях неэффективности или при наличии противопоказаний к применению солей лития.

...

Моноаминовая теория депрессии. Резерпин, часто вызывающий развитие депрессии, истощает запасы норадреналина и серотонина в головном мозге, тогда как антидепрессанты напротив увеличивают концентрацию моноаминов в головном мозге, блокируя их обратный нейрональный захват (трициклические соединения и родственные им соединения) или уменьшая их разрушение (ингибиторы МАО). Оба этих механизма приводят к увеличению количества норадреналина и/или серотонина в синаптической щели, что свидетельствует о связи развития депрессии со снижением активности норадреналина и/или серотонина в головном мозге. Однако выраженных изменений в норадренергической и серотонергической системах головного мозга при депрессии не обнаружено. Моноаминовая теория депрессии имеет много противоречий. Так, например, антидепрессивный эффект трициклических соединений развивается в течение нескольких недель, несмотря на то, что они, блокируя обратный нейрональный захват моноаминов, быстро увеличивают концентрацию норадреналина и серотонина в головном мозге. С другой стороны, некоторые «атипичные» антидепрессанты не влияют на нейрональный захват моноаминов (например, миансерин, тразодон), а кокаин, угнетающий обратный нейрональный захват норадреналина, не является антидепрессантом.

Активность рецепторов. Длительное применение антидепрессантов (у грызунов) постепенно снижает чувствительность центральных 5-НТ₂-рецепторов, β_1 - и α_2 -адренорецепторов к моноаминам. Подобные изменения чувствительности рецепторов при применении антидепрессантов у людей не изучены. Однако имеются сведения, что при длительном использовании антидепрессантов уменьшается чувствительность организма к клофелину (α_2 -адреномиметику центрального действия).

Ингибиторы нейронального захвата моноаминов

Трициклические антидепрессанты, полученные на основе дибензоазепина (например, имипрамин) и дибензоциклопентена (например, амитриптилин), имеют в своей основе циклическую структуру. Подобные им антидепрессанты 2-го поколения имеют в своей химической структуре одно, два или четыре кольца. Трициклические соединения обладают сходной антидепрессивной активностью, поэтому выбор препарата определяется специфичностью терапевтического действия или выраженностью побочных эффектов. Антидепрессанты с седативным действием (тимолептики) — такие, как амитриптилин и доксепин, в наибольшей степени показаны возбуждённым пациентам, при назначении на ночь они действуют как снотворные средства. Трициклические соединения имеют структурное сходство с фенотиазинами. Подобно фенотиазинам они оказывают м-холиноб-локирующее, α -адреноблокирующее и антигистаминное действие, может вызвать сухость во рту, нарушение зрения, запор, задержку мочи, тахикардию и ортостатическую гипотензию. При передозировке трициклических антидепрессантов могут появиться сердечные аритмии (вследствие антихолинергического хинидиноподобного действия препаратов) и даже внезапная смерть.

Препараты противопоказаны при заболеваниях сердца. Ингибиторы нейронального захвата серотонина не стимулируют аппетит и не оказывают нежелательных вегетотропных эффектов, характерных для трициклических соединений, но при применении возможно появление тошноты, рвоты, диареи и запора. В настоящее время ингибиторы нейронального захвата серотонина являются препаратами 1-го ряда при депрессиях особенно при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях, а также при нежелательности седативного или м-холиноблокирующего действия трициклических антидепрессантов. Венлафаксин — новый антидепрессант, угнетающий нейрональный захват серотонина и норадреналина, но не обладающий способностью трициклических соединений блокировать рецепторы (гистаминовые, м-холино- и α -адренорецепторы). Его нежелательные эффекты характерны для всей группы ингибиторов нейронального захвата серотонина.

Атипичные антидепрессанты

Атипичные антидепрессанты практически не влияют на обратный нейрональный захват моноаминов, оказывают незначительное вегетотропное действие. Передозировка этих средств менее опасна, чем трициклических антидепрессантов, так как они обладают слабой кардиотоксичностью. Миансерин и тразодон — это атипичные антидепрессанты, обладающие седативной активностью. Миансерин блокирует пресинаптические (α_2 -адренорецепторы в ЦНС, повышая уровень норадреналина в синаптической щели. Применение препарата может вызвать развитие агранулоцитоза и апластической анемии (особенно у пожилых пациентов).

Ингибиторы МАО

Старые представители этой группы (например, ниаламид) являются необратимыми и неселективными ингибиторами МАО, их применяют при атипичной депрессии и фобиях. При использовании этих препаратов часто отмечаются нежелательные эффекты (ортостатическая гипотензия, головокружение, антихолинергические эффекты и поражение печени). При комбинированном применении с симпатомиметиками (например, с *эфедрином*, который может входить в состав противокашлевых микстур и противовоспалительных средств) или с продуктами, содержащими *тирамин* (сыр, мясо, алкогольные напитки), ингибиторы МАО могут вызывать развитие стойкой артериальной гипертензии («тираминовый» синдром). Обычно принятый с пищей тирамин метаболизируется моноаминоксидазой в стенках кишечника и в печени, но при угнетении этого фермента, тирамин всасывается в кровь и вызывает высвобождение норадреналина из симпатических нервных окончаний (оказывая не прямое симпатомиметическое действие). Ингибиторы МАО угнетают также метаболизм барбитуратов, опиоидных анальгетиков и алкоголя. Применение петидина на фоне ингибиторов МАО может привести к развитию гиперпирексии, артериальной гипотензии и комы. Моклобемид — это обратимый ингибитор моноаминоксидазы А (тогда как избирательным ингибитором МАО-В является депренил (селегилин; см. главу 26). Препарат хорошо переносится, его основными побочными эффектами являются бессонница и тошнота. Моклобемид может взаимодействовать с другими ингибиторами МАО, но так как он является препаратом обратимого действия, эффекты этого взаимодействия быстро уменьшаются после его выведения из организма. Моклобемид является препаратом 2-го ряда для лечения депрессии после трициклических антидепрессантов и ингибиторов нейронального захвата серотонина.

Для профилактики и лечения маний при маниакально-депрессивном психозе используют препараты лития. Эффект лития развивается в течение нескольких дней, поэтому при острых маниакальных состояниях предпочтение обычно отдают применению других антипсихотических средств. В комбинации с трициклическими антидепрессантами соли лития используют при депрессии (в случаях резистентности к монотерапии антидепрессантами).

Литий быстро всасывается из кишечника. При лечении препаратами лития необходимо проводить определение концентрации лития в крови, так как широта терапевтического действия лития очень мала (широта терапевтической концентрации в крови 0,4–1,0 мМ). Побочные эффекты препаратов лития включают тошноту, рвоту, анорексию (потерю аппетита), диарею, мышечную слабость, тремор, полидипсию (жажду) и полиурию (у некоторых пациентов развиваются нарушения выделительной функции почек), гипотиреоз и увеличение массы тела. Острое тяжелое отравление литием проявляется атаксией, сонливостью, помрачением сознания, а при уровне лития в сыворотке крови выше 2–3 мМ могут возникать угрожающие жизни судороги и кома.

Механизм действия препаратов лития неизвестен. Предполагается, что он связан с влиянием лития на фосфоинозитидную систему вторичных мессенджеров. Так, например, было показано, что литий в концентрациях менее 1 мМ уменьшает образование мембранных фосфатидилинозитолдифосфатов (ФИДФ), влияя на процессы гидролиза инозитол-1-фосфата в инозитол (блокирует инозитол-1-фосфатазу). Снижение уровня фосфатидилинозитолдифосфатов в мембранах приводит к уменьшению образования вторичных мессенджеров инозитол-1,4,5-трифосфата и диацилглицерола (IP_3 и ДГ) и снижению ответа клеток при активации рецепторов, связанных с фосфоинозитидной системой вторичных мессенджеров (см. главу 1).

Рецепторы

Рецепторы — это активные группировки макромолекул, с которыми специфически взаимодействуют медиаторы или гормоны. Многие рецепторы являются белками, в настоящее время некоторые из них клонированы и определена их аминокислотная последовательность. Ниже перечислены четыре основных типа рецепторов:

- 1) рецепторы, связанные с ионными каналами (например, н-холинорецепторы; см. главу 6; ГАМК-рецепторы; см. главу 24). Они состоят из нескольких белковых субъединиц, которые располагаются в биологических мембранах клеток в радиальном порядке, формируя ионные каналы;
- 2) рецепторы, связанные с G-белками (см. ниже), состоящие из белковых молекул, семикратно прошивающих биологические мембраны. Биологический эффект при активации этих рецепторов осуществляется при участии системы вторичных мессенджеров;
- 3) ядерные рецепторы, регулирующие процессы транскрипции ДНК и, соответственно, синтеза белка. К этой группе относятся рецепторы стероидных (см. главу 34) и тиреоидных (см. главу 35) гормонов;
- 4) рецепторы, связанные с тирозинкиназой (например, инсулиновые рецепторы; см. главу 36).

Медиаторы — это вещества, которые высвобождаются из нервных окончаний, диффундируют в синаптическую щель и специфически связываются с рецепторами. Активация рецепторов способствует изменению их конформации, что в свою очередь приводит к развитию постсинаптических реакций и формированию соответствующего клеточного эффекта (например, к сокращению мышц или изменению секреции желез). В дальнейшем медиаторы разрушаются ферментами (например, ацетилхолин) или подвергаются обратному нейрональному или экстранейрональному захвату (например, норадреналин, ГАМК) (показано в левой части рисунка). Действие многих лекарственных веществ связано с их влиянием на процессы синаптической передачи импульсов.

Гормоны — это биологически активные вещества, вырабатываемые эндокринными железами и специальными клетками в тканях. Они высвобождаются непосредственно в кровоток и вызывают физиологические эффекты, взаимодействуя со специальными рецепторами клеток.

Лекарственные вещества могут угнетать (антигипертензивные средства; см. главу 35) или увеличивать (пероральные противодиабетические средства; см. главу 36) секрецию гормонов. Некоторые лекарственные вещества могут активировать (например, стероидные противовоспалительные средства; см. главу 33) или блокировать (антагонисты эстрогенов; см. главу 34) гормональные рецепторы.

При различных патологических процессах из клеток высвобождаются местные (внутриклеточные) гормоны — такие, как гистамин, серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ), кинины и простагландины. Действие гистамина может быть устранено антигистаминными соединениями (см. главу 11), а синтез простагландинов угнетают многие противовоспалительные средства (например, аспирин; см. главу 32).

Транспортные системы

Белково-фосфолипидные мембраны клеток являются барьером для транспорта гидрофильных веществ в клетку или из клетки (внутри клеток гидрофильные вещества попадают лишь при участии транспортных систем).

Ионные каналы — это селективные поры в мембране клеток, через которые осуществляется транспорт определенных ионов по их электрохимическому градиенту. Проницаемость ионных каналов (открытие и закрытие каналов) контролируется мембранным потенциалом (потенциалзависимые каналы) или медиаторами (медиаторзависимые каналы). Некоторые каналы (Ca^{2+} -каналы в сердечной мышце) являются одновременно потенциал- и медиаторзависимыми. Потенциалзависимые каналы для Na^+ , K^+ и Ca^{2+} имеют сходную структуру (см. главу 5). Существуют различные подтипы этих каналов. Антагонисты кальция (см. главу 16) блокируют потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа в сердце и сосудах гладкой мускулатуры, а местные анестетики (см. главу 5), некоторые противосудорожные (см. главу 25) и противоаритмические средства (см. главу 17) блокируют Na^+ -каналы. Клинически значимых лекарственных средств, действующих на потенциалзависимые K^+ -каналы, нет. Пероральные противодиабетические средства действуют на АТФ-зависимые K^+ -каналы, проницаемость которых регулируется уровнем АТФ в клетке (см. главу 36).

Перенос веществ через биологические мембраны против их градиента концентраций происходит путем активного транспорта. Активный транспорт осуществляется с затратой энергии при участии специальных переносчиков.

Ниже приведено несколько примеров активного транспорта веществ через мембраны клеток:

- 1) натриевый насос способствует выведению Na^+ из клетки. Одновременно происходит вход K^+ в клетку.

Эти процессы осуществляются с использованием энергии АТФ при участии Na^+ / K^+ -аденозинтрифосфатазы (Na^+/K^+ -АТФазы). с влиянием на натриевый насос связан механизм действия некоторых лекарственных средств. Так, например, сердечные гликозиды угнетают Na^+/K^+ -АТФазу (см. главу 18), некоторые диуретики ингибируют активный транспорт Na^+ и/или Cl^- в эпителии канальцев почек (см. главу 14); 2) активный транспорт норадреналина (обратный нейрональный захват норадреналина). Обратный нейрональный захват норадреналина в адренергических синапсах ЦНС блокируют трициклические антидепрессанты, что приводит к усилению действия норадреналина (см. главу 28).

Ферменты

Это специфические белки, являющиеся биологическими катализаторами и активирующие биохимические реакции в организме. Механизм действия многих лекарственных веществ связан с их способностью ингибировать различные ферменты. Примерами таких веществ являются: антихолинэстеразные средства (усиливают действие ацетилхолина, блокируя ацетилхолинэстеразу; см. главы 6 и 8); ингибиторы карбоангидразы (диуретики; см. главу 14), ингибиторы циклооксигеназы (нестероидные противовоспалительные средства; см. главу 32), ингибиторы моноаминоксидазы (антидепрессанты; см. главу 28).

Вторичные мессенджеры

Взаимодействие агонистов с рецепторами приводит к изменению содержания в клетке вторичных посредников (мессенджеров). Повышение или снижение (гораздо реже) концентрации вторичных мессенджеров в клетках приводит к формированию клеточного ответа. Наиболее изученными вторичными мессенджерами являются: Ca^{2+} , циклическая форма аденозинмонофосфата (цАМФ), инозитол-1,4,5-трифосфат (ИРЗ) и ди-ацилглицерол (ДГ).

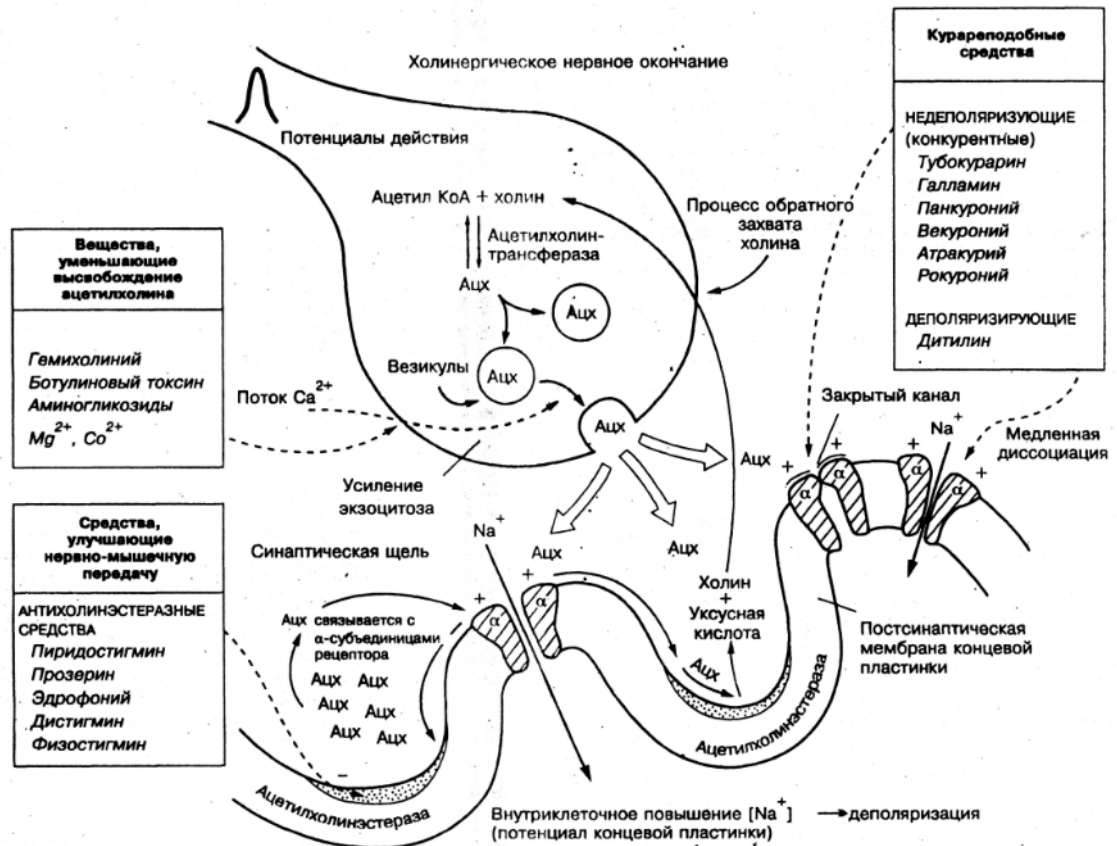
цАМФ образуется из АТФ под действием аденилатциклазы, например, в результате активации β -адренорецепторов. цАМФ активирует протеинкиназу А, которая фосфорилирует белки (белки ионных каналов или ферменты), что приводит к развитию биологического эффекта.

ИРЗ и ДГ образуются из мембранных фосфатидилинозитол-4,5-дифосфатов под влиянием фосфолипазы С. Эти вторичные мессенджеры могут (подобно цАМФ) активировать протеин-киназы. Действие ИРЗ связано с увеличением концентрации в клетке Ca^{2+} . С фосфоинозитидной системой вторичных мессенджеров связаны м-холино- и $\alpha 1$ -адренорецепторы.

G-белки. Активация некоторых рецепторов приводит к стимуляции аденилатциклазы и фосфолипазы С при участии G-белков (ГТФ-связывающих белков). Комплекс рецептор-агонист вызывает конформационные изменения в G-белках, способствуя связыванию α -субъединицы G-белков с ГТФ. Затем комплекс α -ГТФ диссоциирует из G-белка и способствует активации (или угнетению активности) ферментов. α -ГТФ-комплекс обладает внутренней ГТФазной активностью, поэтому он способен лимитировать свое действие на ферментные системы клетки, гидролизуя ГТФ до ГДФ. В дальнейшем комплекс α -ГДФ связывается с α -субъединицами G-белка.

...

Лекарственные средства, действующие на нервно-мышечную передачу

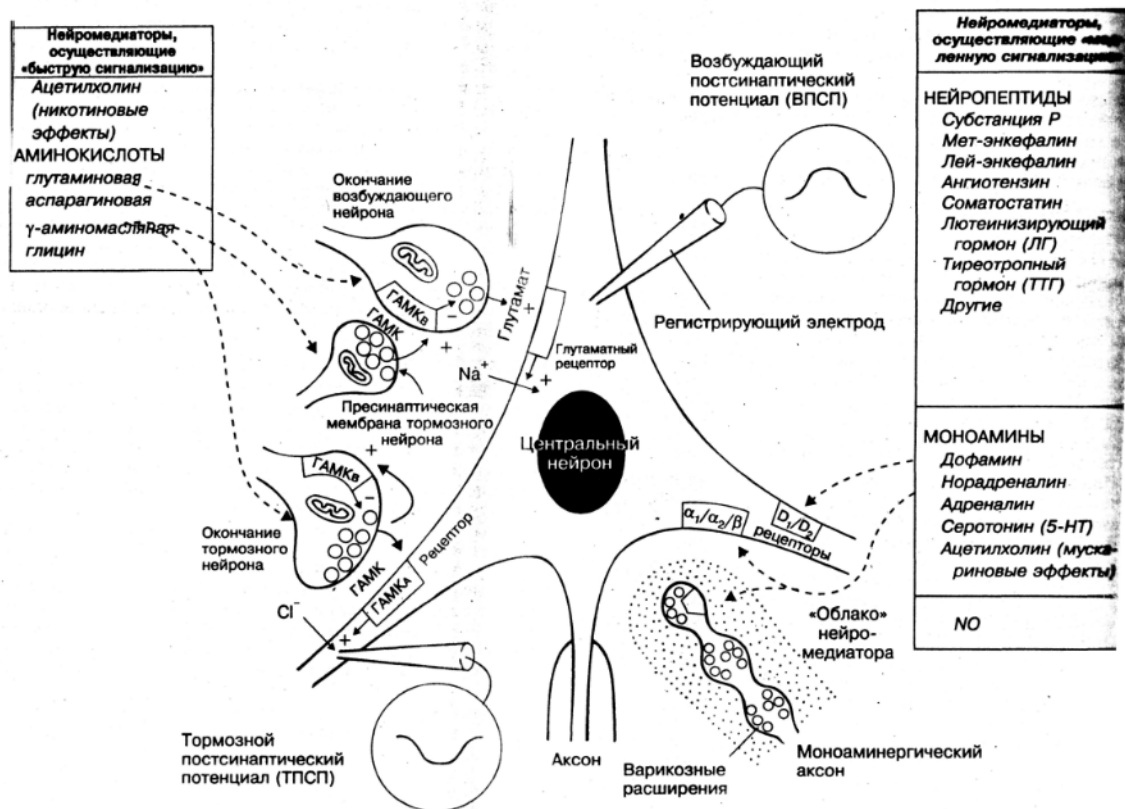


Под влиянием нервного импульса происходит деполяризация мембран нервных окончаний мотонейронов, что приводит к увеличению тока Ca^{2+} в клетку, который в свою очередь способствует высвобождению ацетилхолина путем экзоцитоза (в верхней части рисунка). Ацетилхолин диффундирует в синаптическую щель и связывается с н-холинорецепторами концевых пластинок мышечных клеток. Обратимая связь ацетилхолина с рецепторами (в нижней части рисунка) приводит к открытию катионных каналов концевой пластинки, вызывая ток Na^+ и в меньшей степени K^+ . Возникающая деполяризация (локальный синаптический потенциал) распространяется по всей мембране клетки, а достигнув определенной величины, приводит к генерации потенциала действия и мышечному сокращению. Ацетилхолин отскакивает от рецепторов в синаптическую щель и быстро гидролизует ацетилхолинэстеразой, которая находится в постсинаптической мембране вблизи рецепторов. Нервно-мышечная передача может быть усилена введением антихолинэстеразных средств (ингибиторов холинэстеразы) (в нижней части рисунка слева), которые ингибируют ацетилхолинэстеразу и уменьшают гидролиз ацетилхолина в синаптической щели (см. главу 8). Прозерин (неостигмин) и пиридостигмин используют для лечения миастении и устранения миорелаксации после хирургического вмешательства. Передозировка антихолинэстеразных средств приводит к накоплению избытка ацетилхолина, что вызывает стойкую деполяризацию постсинаптической мембраны. Антихолинэстеразные средства потенцируют также влияние ацетилхолина на мускариночувствительные рецепторы (м-холинорецепторы), но эти эффекты блокируются м-холиноблокатором атропином (см. главу 7). Курареподобные средства (средства, вызывающие нервно-мышечный блок; миорелаксанты периферического действия; справа) используют в анестезиологии для расслабления скелетной мускулатуры во время хирургических операций, а также для предупреждения мышечных сокращений во время электросудорожной терапии (ЭСТ). Большинство применяемых в медицине миорелаксантов конкурируют с ацетилхолином за рецепторы, но не вызывают открытия ионных каналов. Эти «конкурентные» препараты уменьшают деполяризацию постсинаптической мембраны, вызываемую ацетилхолином, до уровня ниже порога потенциала действия и тем самым приводят к обратимому параличу мышц. Деполяризующие миорелаксанты так же действуют на холинорецепторы нервно-мышечного синапса, но напротив, вызывают открытие ионных каналов. Их действие не устраняется введением антихолинэстеразных средств. Такой эффект оказывает дитилин (суксаметоний) — единственное лекарство этого типа, используемое в клинике. Некоторые лекарственные средства (в верхней части рисунка слева) блокируют нервно-мышечную

передачу, действуя пре синаптически, угнетая высвобождение ацетилхолина.

...

Медиаторы центральной системы



В клинической практике широко используют лекарственные средства, действующие на центральную нервную систему. Вместе с тем такие вещества центрального действия, как **кофеин, алкоголь и никотин**, часто используют для достижения чувства благополучия (эйфории). Продолжительное применение этих средств часто приводит к формированию лекарственной зависимости, поэтому многие препараты этой группы используют под строгим контролем (см. главу 31). Механизм действия этих веществ, как правило, неизвестен, что является отражением ограниченности наших представлений о неврологических и психических заболеваниях. Знания о медиаторах центральной нервной системы важны, так как фактически все лекарственные средства центрального действия влияют на процессы синаптической передачи импульсов.

К нейромедиаторам, осуществляющим «быструю сигнализацию», относятся **аминокислоты** (показаны на рисунке слева), а также ацетилхолин, действующий на н-холинорецепторы хо-линергических синапсов. Основным возбуждающим медиатором ЦНС является **глутаминовая кислота**. Она вызывает деполяризацию мембран нервных клеток, увеличивая их проницаемость для Na^+ . **γ-аминомасляная кислота (ГАМК)** — основной тормозной медиатор ЦНС, выделяющийся в 1/3 всех центральных синапсов. ГАМК вызывает гиперполяризацию мембран нейронов, увеличивая их проницаемость для Cl^- , и стабилизирует потенциал покоя мембран на уровне эквивалентного потенциала Cl^- .

Глицин также является тормозным медиатором, но преимущественно спинного мозга. Кроме системы «быстрой сигнализации» в головном мозге функционирует также более диффузная система «медленной сигнализации», основными нейромедиаторами которой являются **моноамины** (показаны в правом нижнем углу рисунка), нейронов через свои ветвящиеся аксоны проецируются на раз личные зоны мозга. Медиаторы высвобождаются посредством диффузии из многочисленных участков сети варикозных расширений окончаний моноаминергических нейронов, воздействуя на большое количество клеток-

мишеней. Функции центральной моноаминергической системы не вполне ясны, нарушено функционирование моноаминергической медиации участвует в патогенезе таких заболеваний, как *паркинсонизм, депрессия, мигрень, шизофрения*.

В центральных нейронах и нервных окончаниях обнаружены многочисленные **нейропептиды** (показаны в правом верхнем

нижнем углу рисунка). Окончательных доказательств их роли медиаторов ЦНС ещё нет. Возможно, они образуют основную группу диффузно действующих медиаторов ЦНС, но физиологическая роль большинства из них неизвестна.

Совсем недавно было высказано предположение, что оксид **азота** (NO) может функционировать как медиатор центральной нервной системы.

...

Аминокислоты

γ-аминомасляная кислота (ГАМК) присутствует во всех образованиях центральной нервной системы, в основном в тормозных промежуточных нейронах. ГАМК вызывает быстрое торможение центральных нейронов, воздействуя на постсинаптические ГАМК_A-рецепторы, которые блокируются бикакуллином (судорожным ядом). Некоторые ГАМК-рецепторы (ГАМК_B) блокируются бикакуллином, но избирательно активируются Баклофеном (парахлорфенил-ГАМК). Многие ГАМК_B-рецепторы расположены на пресинаптических мембранах нервных окончаний, их активация приводит к уменьшению выделения медиаторов (например, глутамата или самой ГАМК). Баклофен повышает высвобождение глутамата в спинном мозге и оказывает антиспастическое действие, что используется для уменьшения спастичности при рассеянном склерозе. Высвобождаясь из пресинаптических нервных окончаний, аминокислотные нейромедиаторы инактивируются в основном путем обратного захвата. К ГАМК-ергическим средствам относятся бензодиазепины, барбитураты (см. главу 24), противосудорожные препараты, возможно, **вальпроаты** (см. главу 25).

Глицин — это тормозной медиатор промежуточных нейронов спинного мозга. Глициновые рецепторы блокируются стрихнином, а высвобождение глицина из нервных окончаний угнетается столбнячным токсином. Оба вещества вызывают судороги.

Глутамат возбуждает практически все центральные нейроны взаимодействуя с аминокислотными рецепторами различных типов. Эти рецепторы подразделяются на AMPA (активированная α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота), NMDA (активируются N-метил-D-аспаратом) и каинатные (активируются каиновой кислотой). Существует группа метаботропных рецепторов (связаны с G-белками). Антагонисты NMDA-рецепторов обладают противосудорожной активностью в эксперименте на животных и оказывают благоприятное действие при судорожном синдроме, связанном с нейрональными нарушениями вследствие значительного высвобождения глутамата. Ламотриджин является противосудорожным средством, механизм действия которого связан с угнетением высвобождения глутамата из пресинаптических мембран нейронов (см. главу 25).

Моноамины

Ацетилхолин является в основном возбуждающим медиатором ЦНС. Он высвобождается из нервных окончаний мотонейронов нервно-мышечных синапсов и в синапсах коллатеральных аксонов с клетками Реншоу в спинном мозге (это пример н-холинергических синапсов). Возбуждающие эффекты холина на центральные нейроны в основном опосредуются через м-холинорецепторы, активация которых приводит к угнетению потенциалзависимого K⁺-тока в мембранах нервных клеток. Это способствует возбуждению нервных клеток и облегчению формирования их ответа на тонические возбуждающие импульсы.

Холинергических нейронов особенно много в базальных ганглиях. Они принимают участие в проведении восходящих кортикальных импульсов и в процессах формирования памяти. **М-холиноблокаторы** (атропиноподобные средства) могут вызывать нарушения памяти (амнезию). **Скополамин** (гиосцин) используют в анестезиологии для премедикации в качестве средства вызывающего амнезию и оказывающего успокаивающее действие (см. главу 23). Центральные эффекты препаратов этой группы используют при *морской болезни* и *паркинсонизме* (см. главу 26). При *болезни Альцгеймера* (форма сенильной деменции, лечение которой в настоящее время практически не эффективно) отмечается снижение числа холинергических нейронов и ухудшение памяти. **Такрин** — это антихолинэстеразное средство,

которое оказывает благоприятное действие при болезни Альцгеймера (у 15% пациентов), но обладает выраженной гепатотоксичностью.

Катехоламины (при локальном нанесении на центральные нейроны) оказывают преимущественно тормозной эффект.

Дофаминергические пути проецируются от субстанции «нигро» в средний мозг к базальным ганглиям из среднего мозга в лимбическую кору и другие лимбические структуры. Туберо-инфундибулярный дофаминергический путь участвует в регуляции высвобождения пролактина, а нигростриатный путь — в управлении произвольными движениями, его поражение приводит к развитию *паркинсонизма*.

Мезолимбический дофаминергический путь чрезмерно активируется при *шизофрении*, однако причины этого неизвестны. *Агонисты* дофамина используют при паркинсонизме (см. главу 26), а *антагонисты* (нейролептики) применяют при шизофрении (см. главу 27). Дофаминовые рецепторы находятся в хеморецепторной триггерной (пусковой) зоне, поэтому антагонисты дофаминовых рецепторов оказывают *противорвотное* действие (см. главу 30).

Норадреналинергические нейроны встречаются в нескольких образованиях ствола головного мозга.

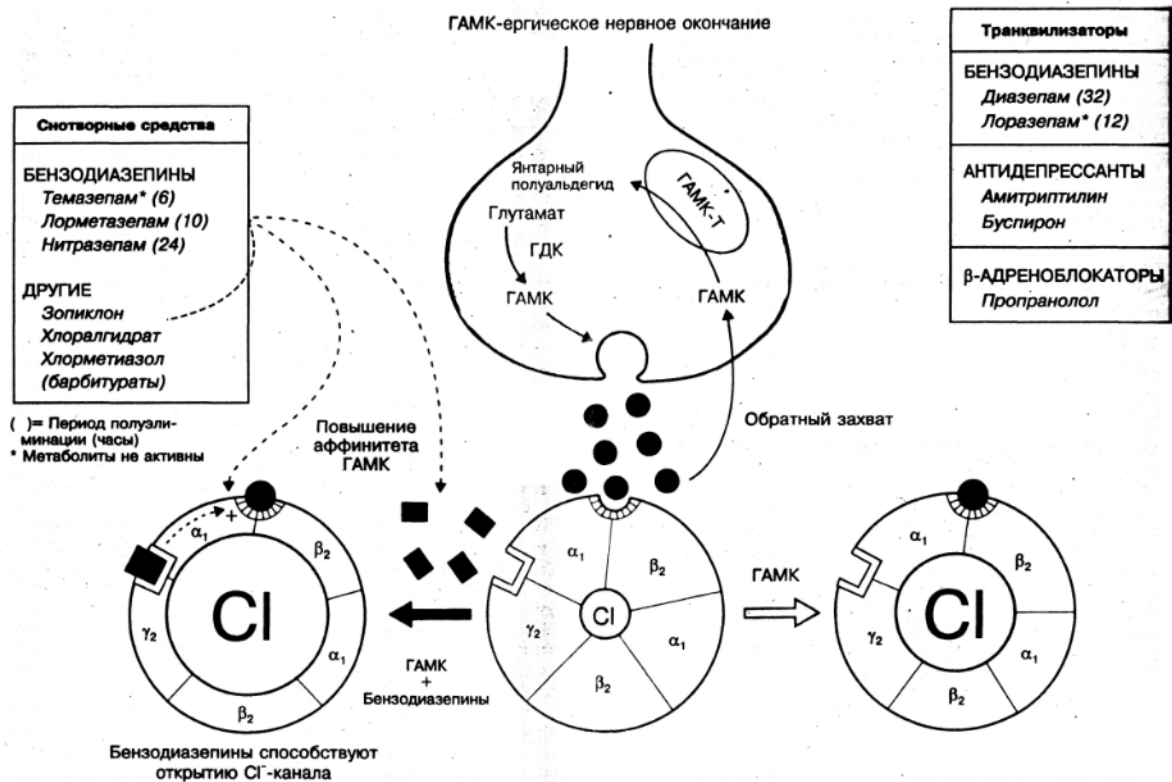
Больше всего этих нейронов находится в *голубом пятне* (locus coeruleus) в мосту, от которого аксоны нейронов проецируются на всю дорсальную часть переднего мозга, особенно в кору головного мозга и гиппокамп. Большое количество норадренергических волокон находится в гиппокампе. Норадреналин и дофамин в лимбических структурах переднего мозга (особенно nucleus accumbens) могут участвовать в формировании чувства «удовольствия», что имеет значение в развитии *лекарственной зависимости* (см. главу 31). Нарушение адренергических функций может быть причиной развития депрессии (см. главу 28).

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) находится в основном в телах нейронов *ядер шва* ствола мозга, которые посылают волокна в передний мозг, а также к вентральным и дорсальным рогам спинного мозга. Последние могут модулировать болевые импульсы (см. главу 29). Нарушения в серотонинергической системе, также как и в норадреналинергической системе, могут приводить к возникновению *депрессии*. 5-НТ₃-рецепторы локализованы в триггерной зоне рвотного центра, поэтому антагонисты этих рецепторов обладают антиэметическим (противорвотным) действием. 5-НТ_{1D}-рецепторы находятся в сосудах головного мозга, агонист этих рецепторов **суматриптан** облегчает течение мигрени, суживая сосуды головного мозга, чрезмерно расширенные во время приступа.

Нейропептиды образуют самую многочисленную группу центральных нейромедиаторов, функция которых малоизвестна. Субстанция Р и энкефалины предположительно участвуют в проведении болевых импульсов (см. главу 29).

Оксид азота (NO). Синтез NO осуществляется в 1—2% нейронов многих областей головного мозга — таких, как кора головного мозга, гиппокамп и стриатум. Образование NO происходит совместно с выделением других нейромедиаторов: глутамата, ГАМК, соматостатина, нейропептида Y. NO влияет на процессы высвобождения некоторых нейромедиаторов. Физиологическая роль NO в головном мозге не ясна, однако существуют сведения, что NO может регулировать синаптическую пластичность.

Транквилизаторы и снотворные средства



Для лечения бессонницы и устранения чувства страха и тревоги используют преимущественно **бензодиазепины** (БД). При применении этих препаратов на ночь (в высоких дозах) отмечается снотворный эффект, а при приёме в малых дозах в дневное время они оказывают успокаивающее действие, а также уменьшают страх, тревогу и внутреннее напряжение.

Бензодиазепины обладают *анксиолитическим* (транквилизирующим), *снотворным*, *противосудорожным* и *миорелаксирующим* действием (см. главу 25). Механизм действия бензодиазепинов связан с усилением *ГАМК-ергического торможения* в центральной нервной системе. ГАМК высвобождается из нервных окончаний (показано в верхней части рисунка в центре) и связывается с **ГАМК_A-рецепторами**, активация которых увеличивает проницаемость мембран нейронов для ионов Cl⁻ (показано в нижней части рисунка справа). Комплекс ГАМК_A-рецептор/Cl⁻-канал содержит также модулирующий бензодиазепиновый рецепторный участок (бензодиазепиновый рецептор), стимуляция которого бензодиазепинами вызывает конформационные изменения в ГАМК-рецепторах. Это повышает аффинитет ГАМК к рецепторам и усиливает её влияние на проницаемость мембран нейронов для Cl⁻ (показано в нижней части рисунка слева).

Барбитураты связываются с другими участками комплекса (барбитуратовыми рецепторами) и аналогично бензодиазепинам усиливают действие ГАМК. В отсутствие ГАМК бензодиазепины и барбитураты в малых дозах не влияют на проницаемость мембран для ионов Cl⁻.

Популярность применения бензодиазепинов связана с их относительно низкой токсичностью, однако в настоящее время выявлено, что длительное использование препаратов этой группы может привести к развитию толерантности, а также вызвать когнитивные расстройства и **лекарственную зависимость**. Поэтому бензодиазепины следует использовать не более 3—4 недель при бессоннице, неврозах или состояниях тревоги и страха.

Многие **антидепрессанты** (например, амитриптилин) также обладают анксиолитической активностью, но не вызывают лекарственной зависимости. **Буспирон** является анксиолитиком без седативной активности, он действует на 5-НТ-синапсы (сериотонинергические).

Бензодиазепины используют в качестве снотворных средств (показаны в верхней части рисунка слева) или как транквилизаторы (показаны в верхней части рисунка справа). В основном выбор препарата зависит от продолжительности его действия. Многие бензодиазепины метаболизируются в печени до активных **метаболитов**, которые имеют большую продолжительность действия, чем само лекарство. Так, например, **диазепам** ($t_{1/2}$ =20-80 часов превращается в активный N-десметилдиазепам, период полуэлиминации которого составляет около 200 часов.

Бензодиазепины, используемые в качестве снотворных средств, подразделяются на препараты короткого и продолжительного действия. Предпочтение обычно отдают веществам с быстрой элиминацией из организма (например, темазепам), так как это позволяет избежать дневной сонливости. Препараты продолжительного действия (**например, нитразепам**), как правило, назначают пациентам, которые ночью нуждаются в снотворном, а днём — в транквилизирующем эффекте. **Зопиклон** также действует на бензодиазепиновые рецепторы, но по своей химической структуре является циклопирролоном. Это средство, недавно введённое в клиническую практику, обладает короткой продолжительностью действия

...

ГАМК-рецепторы (см. главу 22). Снотворное и транквилизирующее действие препаратов опосредуется через ГАМК-рецепторы. ГАМК-рецепторы принадлежат к семейству рецептора, связанных с ионными каналами (другие примеры подобных рецепторов: н-холинорецепторы, глициновые и 5-HT₃-рецепторы). ГАМК-рецепторы состоят из нескольких субъединиц (α , β , γ и σ), каждая из которых имеет несколько подтипов: шесть α -, четыре β -, четыре γ -, две σ -субъединицы). Состав субъединиц ГАМК-рецепторов в головном мозге неизвестен. ГАМК-рецепторы являются пентамерными, то их основной подтип, вероятно, состоит из α_1 , 2 β_2 и γ_2 субъединиц, так как в клетках головного мозга в значительных количествах находятся и РНК, декодирующие эти единицы. Электрофизиологические исследования, проведенные на яйцеклетках жабы, содержащих различные комбинации ГАМК-субъединиц (образуются в результате введения ГАМК в яйцеклетки), показали, что ГАМК-рецепторы состоят из α - и β -субъединиц, стимуляция которых ГАМК приводит к усилению проницаемости Cl⁻-каналов. Но для того чтобы эти рецепторы полностью реагировали на бензодиазепины, необходимо наличие γ_2 -субъединицы. Данные последних экспериментов свидетельствуют о том, что бензодиазепин- и ГАМК - связывающие участки обычно расположены на α -субъединицах (показаны в нижней части рисунка). Недавно были открыты вещества, являющиеся антагонистами и частичными агонистами бензодиазепиновых рецепторов. Известны соединения, которые усиливают тревогу и являются агонистами бензодиазепиновых рецепторов необратимого действия. Возможно, дальнейшие исследования в этом направлении позволят получить анксиолитические средства без седативного эффекта.

Флумазенил является конкурентным антагонистом бензодиазепинов, обладает короткой продолжительностью действия. Препарат применяют внутривенно для устранения седативного эффекта бензодиазепинов, в анестезиологии, интенсивной терапии, при проведении диагностических процедур и при передозировке средств бензодиазепинового ряда. Барбитуратовые рецепторы. Барбитураты усиливают ГАМК-зависимое торможение в ЦНС, увеличивая продолжительность открытия Cl⁻-каналов, связанного с активацией ГАМК-рецепторов (тогда как бензодиазепины увеличивают число открытых Cl⁻-каналов). Барбитураты являются более сильными угнетающими ЦНС средствами, чем бензодиазепины, так как в высоких дозах они непосредственно увеличивают проницаемость Cl⁻-каналов и уменьшают чувствительность постсинаптических мембран нейронов к возбуждающим нейромедиаторам. Раньше барбитураты использовали достаточно широко, но в настоящее время в качестве снотворных и успокаивающих средств их практически не применяют, так как их использование может сопровождаться развитием психической и физической зависимости. Барбитураты вызывают индукцию микросомальных ферментов печени. Они токсичны, их передозировка (даже относительно небольшая) может привести к летальному исходу, тогда как передозировка бензодиазепинов к серьёзным последствиям, как правило, не приводит. Барбитураты (например тиаопентал-натрий; см. главу 23) используют в качестве средств для наркоза и как противосудорожные средства (например, фенобарбитал; см. главу 25).

Бензодиазепины

Бензодиазепины эффективны при пероральном применении. Они не вызывают индукции микросомальных ферментов, хотя метаболизируют в печени путём окисления. Бензодиазепины угнетают ЦНС, но в отличие от других анксиолитических и снотворных средств их пероральное применение не вызывает выраженного угнетения дыхания и гибели пациентов. Угнетение дыхания может наблюдаться при внутривенном введении препаратов, а также у пациентов с бронхо-лёгочными заболеваниями.

Побочные эффекты. Бензодиазепины вызывают сонливость, нарушение внимания и координации движений, особенно у пожилых людей.

Лекарственная зависимость. Синдром отмены может отмечаться даже у пациентов, принимавших

бензодиазепины в течение короткого периода времени. Тревога, депрессия, бессонница, тошнота, расстройство восприятия могут отмечаться на протяжении нескольких недель и даже месяцев после отмены бензодиазепинов.

Взаимодействие бензодиазепинов с другими средствами. Бензодиазепины усиливают действие средств, угнетающих ЦНС — таких, как алкоголь, барбитураты и антигистаминные средства. Внутривенное введение барбитуратов (например, диазепама, клоназепама) используют при эпилептическом статусе (см. главу 25), иногда при состоянии панического возбуждения (однако в этом случае более эффективным и безопасным является пероральное применение алпразолама). Мидазолам применяют внутривенно как успокаивающее средство при эндоскопических и стоматологических манипуляциях. При внутривенном введении бензодиазепинов отмечается выраженный амнестический эффект, поэтому пациенты могут ничего не помнить о неприятных процедурах.

Антидепрессанты

Анксиолитической активностью обладают трициклические антидепрессанты (например, амитриптилин). Их используют при депрессивных и тревожных состояниях, а также у пациентов, которым необходимо назначение транквилизаторов, но существует опасность развития лекарственной зависимости к бензодиазепинам. Ингибиторы МАО особенно эффективны при фобиях (см. главу 28).

Средства, действующие на серотониновые (5-НТ) рецепторы.

Серотонинергические нейроны локализованы в ядре шва среднего мозга и проецируются во многие области головного мозга, включая области, отвечающие за формирование тревоги (гиппокамп, миндалевидное тело, кора лобных долей). У крыс повреждение ядра шва вызывает транквилизирующий эффект, в то время как стимуляция 5-НТ-рецепторов специфическими агонистами вызывает эффект тревоги. Экспериментально было показано, что микроинъекции бензодиазепинов в дорсальные ядра шва уменьшают частоту нейрональных разрядов и вызывают транквилизирующий эффект. Результаты этих экспериментов подтверждают участие 5-НТ-рецепторов в формировании тревоги и показывают, что антагонисты 5-НТ-рецепторов могут использоваться в качестве анксиолитиков. Антагонисты 5-НТ₃-рецепторов (например, ондансетрон) и 5-НТ₂-рецепторов (например, ританзерин) имеют слабую анксиолитическую активность (или вообще ей не обладают). Однако буспирон — частичный агонист 5-НТ_{1A}-рецепторов проявляет анксиолитическую активность, возможно, действуя как антагонист постсинаптических 5-НТ_{1A}-рецепторов, расположенных в гиппокампе. Буспирон не обладает седативным действием и не вызывает лекарственной зависимости. К сожалению, транквилизирующий эффект препарата проявляется только после его 2-недельного применения, а показания для его использования не определены.

β-адреноблокаторы (например, пропранолол) могут эффективно устранять вегетативные проявления тревоги — такие, как тремор, сердцебиение, потоотделение и диарею.

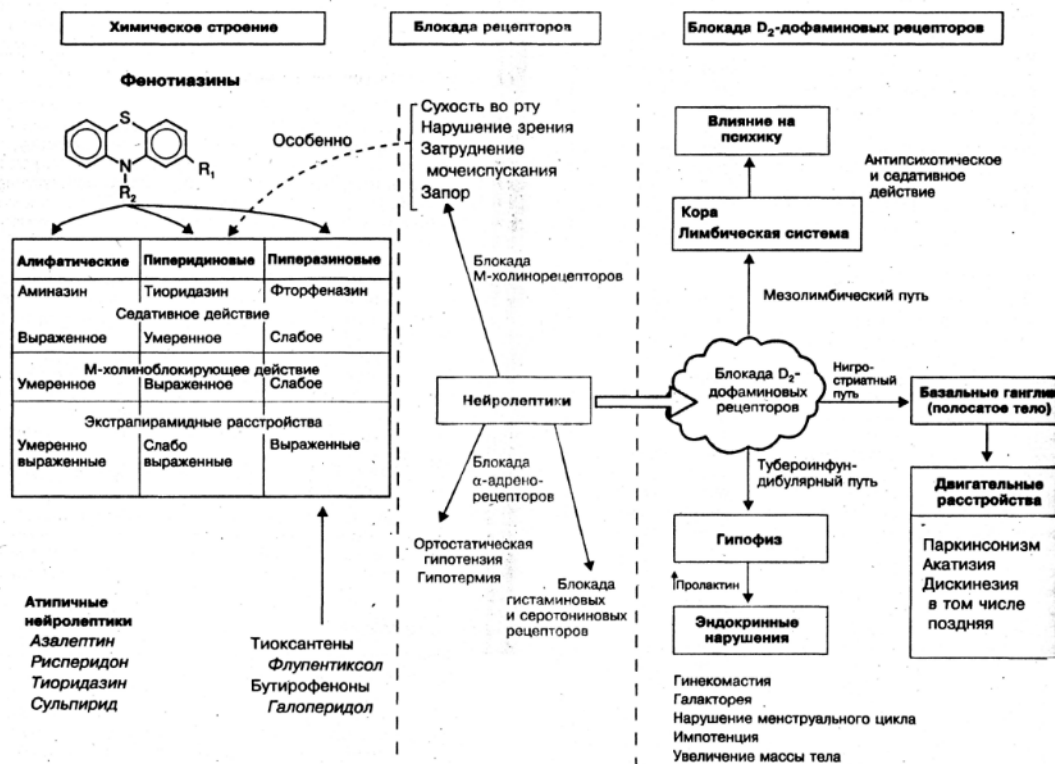
Хлоралгидрат в организме превращается в трихлорэтанол, который обладает снотворным действием.

Недостатком препарата является его раздражающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Дихлоралфеназон является производным хлоралгидрата, но в отличие от него не обладает раздражающим действием. Эти препараты удобны для применения у детей и престарелых людей. Однако они вызывают лекарственную зависимость, к ним может возникать толерантность.

Хлорметиазол не имеет существенных отличий от других бензодиазепинов короткого действия, за исключением того, что у престарелых людей он может вызвать чувство небольшого опьянения. Препарат вводят внутривенно при алкогольной абстиненции и при эпилептическом статусе. Хлорметиазол вызывает лекарственную зависимость, поэтому его применяют в течение ограниченного периода времени.

■ ■ ■

Антипсихотические средства — нейролептики



Шизофрения — это психическое заболевание, характеризующееся выраженными изменениями личности. Продуктивная симптоматика шизофрении включает в себя бред, галлюцинации, нарушения мышления и поведения. Существуют данные, что появление шизофрении связано с аномалиями развития гиппокампа, миндалевидного тела, височной и фронтальной долей коры головного мозга. В этиологии шизофрении важную роль играют наследственность, а также внутриутробные и акушерские поражения головного мозга. Нейролептики устраняют многие проявления шизофрении, в том числе позитивную симптоматику заболевания (галлюцинации и бред), слабо влияя на такие негативные симптомы, как: социальная апатия, эмоциональное оскудение, аутизм. При применении нейролептиков у 30% больных шизофренией отмечается лишь незначительное улучшение состояния, а в 7% случаев даже длительная терапия нейролептиками не даёт положительного эффекта. Нейролептики являются **антагонистами дофаминовых рецепторов**, что свидетельствует о повышении активности при шизофрении **мезолимбических и мезокортикальных дофаминергических путей** (показано на рисунке справа). Это положение подтверждает тот факт, что фенамин (амфетамин), усиливающий высвобождение норадреналина и дофамина в нервных синапсах, может вызвать психотическое состояние, сходное с параноидной шизофренией, у психически здоровых людей. Для купирования острых приступов шизофрении нейролептики применяют в течение нескольких недель, большинство же пациентов принимают эти препараты для поддерживающей терапии на протяжении многих лет, так как при отмене нейролептиков более чем у 2/3 пациентов в течение года отмечается рецидив заболевания. Рецидивы шизофрении могут возникать даже на фоне лекарственной терапии.

Нейролептики блокируют дофаминовые рецепторы в базальных ганглиях (стриатуме), что часто приводит к появлению двигательных расстройств (экстрапирамидных нарушений) (на рисунке справа). Экстрапирамидные нарушения включают в себя явления паркинсонизма, острой дискинезии (для их устранения применяют антихолинергические средства), акатизии (непоседливость, потребность в движении), а также поздней дискинезии (хореоатетодные сокращения мышц лица, тела и конечностей), которые могут приобрести необратимый характер. Причины появления поздней дискинезии неясны, возможно, они связаны с повышением чувствительности дофаминовых рецепторов стриатума, так как отмена нейролептиков приводит к исчезновению этого синдрома. Некоторые атипичные антипсихотические средства при использовании в малых дозах (показаны в нижней части рисунка слева) практически не вызывают экстрапирамидных расстройств. **Клозапин** является единственным антипсихотическим средством, полностью лишённым этого побочного действия.

Нейролептики, блокируя D₂-дофаминовые рецепторы гипофиза, увеличивают выделение пролактина, что приводит к развитию эндокринных нарушений (показаны в нижней части рисунка справа).

Нейролептики оказывают также м-холиноблокирующее и α-адреноблокирующее действие, что приводит к развитию вегетативных нарушений (показаны в центре рисунка), в том числе ортостатической гипотензии,

сухости во рту и запору. Выраженность побочных эффектов, связанных с м-холиноблокирующим и α -адреноблокирующим действием, зависит от химической структуры нейролептиков.

■ ■ ■

Дофаминовые рецепторы

В начале дофаминовые рецепторы подразделялись на два класса D_1 и D_2 . В дальнейшем было клонировано пять подтипов дофаминовых рецепторов, которые входят в эти два класса. D_1 -подобные дофаминовые рецепторы включают D_1 и D_5

подтипы, а D_2 -подобные дофаминовые рецепторы включают D_2 и D_4 подтипы. Дофаминовые рецепторы посредством белков связаны с аденилатциклазой (стимуляция D_1 -рецепторов активирует аденилатциклазу, а D_2 -рецепторов — угнетает). D_1 -подобные дофаминовые рецепторы (подтипы D_1 и D_5) участвуют в процессах постсинаптического торможения. Большинство нейролептиков блокирует D_1 -рецепторы, но выраженность

этого эффекта не коррелирует с их антипсихотической активностью. Так, например, *бутерофеноны* являются сильными нейролептиками, но слабыми антагонистами D_1 -рецепторов.

D_2 -подобные дофаминовые рецепторы (подтипы D_2 , D_3 и D_4) участвуют в процессах пресинаптического и постсинаптического торможения. Большинство известных эффектов дофамина связано с активацией D_2 -рецепторов. Выраженность антипсихотической активности нейролептиков прямо пропорциональна их сродству к D_2 -рецепторам. Этот факт свидетельствует о том, что развитие шизофрении связано с активацией D_2 -рецепторов центральных дофаминергических путей. D_2 -рецепторы (а также D_3 и D_4) в основном находятся в лимбической системе, которая отвечает за формирование настроения и эмоций. В области хвостатого ядра имеется большое количество рецепторов, которые получают волокна от нигростриатного дофаминергического пути. Нейролептики блокируют эти рецепторы, поэтому часто вызывают двигательные нарушения. Участвуют ли D_3 -рецепторы в реализации антипсихотического эффекта нейролептиков наравне с D_2 -рецепторами, неизвестно. Азалептин имеет высокое сродство к D_4 -рецепторам и слабым к D_2 -рецепторам.

Механизм действия нейролептиков. Каким образом нейролептики уменьшают продуктивную симптоматику шизофрении, неясно. Так как все антипсихотические средства являются антагонистами дофаминовых рецепторов, предполагают, что развитие шизофрении связано с повышенной активностью мезолимбических и мезокортикальных дофаминергических путей. Однако убедительных доказательств изменений дофаминергической системы при шизофрении нет.

Химическое строение

Антипсихотические средства имеют различную химическую структуру, однако все они блокируют дофаминовые рецепторы. Фенотиазины подразделяются в зависимости от строения боковой цепи, присоединённой к атому азота фенотиазинового кольца, на следующие группы:

1) алифатические производные (содержат пропиламиную боковую цепь). Алифатические производные фенотиазина обладают относительно слабой антипсихотической активностью и оказывают много побочных эффектов (показаны на рисунке). Аминазин (хлорпромазин) был первым фенотиазином, достаточно широко применяемым при шизофрении, несмотря на выраженные побочные эффекты. Препарат оказывает сильный седативный эффект, он особенно эффективен при психомоторном возбуждении. Аминазин может вызвать реакции повышенной чувствительности в виде агранулоцитоза, гемолитической анемии, кожной сыпи, холестатической желтухи, фотосенсибилизации;

2) пиперидиновые производные (содержат в боковой цепи ядро пиперидина). Основным препаратом этой группы является тиоридозин (меллерил, сонапакс). Препарат эффективен у пациентов пожилого возраста, не вызывает сонливости, обладает выраженной антихолинергической активностью, двигательные нарушения при его применении возникают реже, чем при использовании других нейролептиков. Тиоридозин может вызвать сексуальные расстройства (в том числе нарушения эякуляции), иногда (при использовании в высоких дозах) — дегенерацию сетчатки;

3) пиперазиновые производные (содержат в боковой цепи ядро пиперазина). К этой группе относятся: фторфеназин (флуфеназин, модитен), этаперазин (перфеназин) и трифтазин (трифлуоперазин). Седативное и антихолинергическое действие препаратов этой группы менее выражено, чем у аминазина. Однако при их применении возможно появление двигательных расстройств, особенно у пожилых пациентов.

Нейролептики другой химической структуры

Бутерофеноны. Галоперидол оказывает слабое антихолинергическое действие, слабее аминазина угнетает ЦНС и снижает артериальное давление. Однако при его применении часто наблюдаются двигательные нарушения.

Атипичные нейролептики (азалептин, рисперидон, тиоридазин, сульпирид). Эти препараты называются «атипичными», так как они редко вызывают двигательные нарушения. Азалептин (клозапин) является единственным истинным атипичным нейролептиком, потому что он практически не вызывает экстрапирамидных расстройств и эффективен при резистентности к лечению другими антипсихотическими средствами. Препарат может вызвать нейтропению (3% пациентов) и агранулоцитоз (1% пациентов), поэтому его применяют в основном при неэффективности других антипсихотических средств. В процессе лечения азалептином необходимо тщательно следить за картиной крови. Азалептин в терапевтических дозах блокирует в основном D_4 -рецепторы (находящиеся преимущественно в лимбической системе), оказывая слабое влияние на D_2 -рецепторы стриаталлидарной системы. Вместе с тем азалептин блокирует м-холинорецепторы и $5-HT_2$ -рецепторы. Возможно, что атипичное действие азалептина связано с его м-холиноблокирующей активностью, так как антихолинергические средства уменьшают выраженность двигательных нарушений, вызванных применением нейролептиков. Однако тиоридазин, также оказывающий м-холиноблокирующее действие, может вызвать экстрапирамидные расстройства. Существует предположение, что атипичные свойства азалептина связаны с блокадой $5-HT_2$ -рецепторов. Однако этому положению противоречит тот факт, что антагонист $5-HT_2$ -рецепторов ритансерин не устраняет галлюцинации и бред. Рисперидон — это новое антипсихотическое средство без седативного эффекта, оказывающее слабое антихолинергическое и α -адренэблокирующее действие. Рисперидон является антагонистом $5-HT_2$ -рецепторов и D_2 -рецепторов (более сильным, чем азалептин). При использовании в малых дозах не вызывает экстрапирамидных расстройств (однако при применении в высоких дозах двигательные нарушения могут появляться). Сульпирид является антагонистом D_2 -рецепторов, оказывает седативное действие, обычно хорошо переносится пациентами. Препарат широко используют при шизофрении, так как он редко вызывает экстрапирамидные нарушения, возможно, это связано с тем, что сульпирид имеет большее сродство к мезолимбическим D_2 -рецепторам, чем к стриатным D_2 -рецепторам.

Депо-препараты (препараты пролонгированного действия)

Число пациентов с шизофренией в настоящее время неуклонно возрастает, что требует создания препаратов пролонгированного действия (депо-препаратов) для поддерживающей терапии. Масляные растворы галоперидола деканоата, фторфеназин -деканоата (модитен-депо, флуфеназина деканоат) флупентиксола деканоата применяют внутримышечно с интервалами в 1-4 недели, однако использование этих препаратов увеличивает частоту возникновения двигательных расстройств.