

Анксиолітичні та снодійні препарати

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

У цьому розділі ми розглядаємо природу тривоги та препарати, які використовуються для її лікування (анксиолітичні), а також засоби, що застосовуються при розладах сну (гіпнотичні). Історично між цими двома групами встановився взаємозв'язок, оскільки старі анксиолітичні препарати зазвичай спричиняли седацию та сонливість. Нові лікарські засоби цього типу чинять набагато менший седативний ефект. Водночас з'явилися снодійні препарати, які не мають специфічних анксиолітичних ефектів. Багато з перших лікарських засобів, які й сьогодні використовуються для терапії тривоги, показані для лікування інших розладів, таких як депресія (розд. 48), епілесія (розд. 46) та шизофренія (розд. 47). У цьому розділі ми зупинимося на їх застосуванні як анксиолітиків.

ПРИРОДА ТРИВОГИ ТА ЇЇ ЛІКУВАННЯ

Зазвичай реакція страху на загрозливі подразники охоплює декілька компонентів, зокрема захисну поведінку, вегетативні рефлексії, збудження та настороженість, секрецію кортикостероїдів та негативні емоції. У станах тривоги ці реакції мають випереджальний характер і часто виникають незалежно від реальних подій. Різниця між «патологічним» та «нормальним» станом тривоги є нечіткою, але відображає той момент, коли симптоми починають перешкоджати нормальній продуктивній діяльності. Термін «тривога» застосовується до кількох різних розладів. Доцільним є поділ тривожних розладів, який може допомогти прояснити, чому різні типи тривоги по-різному реагують на різні лікарські засоби, і виокремлюють розлади (1), пов'язані зі страхом (панічні атаки та фобії) і стани (2), супроводжувані загальним відчуттям тривоги (часто класифікуються як генералізований тривожний розлад).

Серед клінічно виявлених тривожних розладів виділяють:

- генералізований тривожний розлад (стійке і надмірне відчуття тривоги, а також занепокоєння через безліч подій і дій, зокрема щодо несуттєвих життєвих проблем);
- соціальний тривожний розлад (соціофобія – страх бути з іншими людьми та взаємодіяти з ними);
- фобії (сильний страх перед конкретними предметами або ситуаціями, наприклад, зміями, відкритим простором, польотами);

- панічний розлад (раптові атаки непереборного страху, що виникають у поєднанні з помітними соматичними симптомами, такими як пітливість, тахікардія, біль у грудях, тремтіння і ядуха). Такі напади можуть бути індуковані навіть у нормальних людей унаслідок інфузії натрію лактату, що схоже вказує на генетичний компонент.

Супутні розлади поділяють на:

- посттравматичний стресовий розлад (ПТСР; дистрес, спричинений згадуванням минулих стресових переживань);
- obsesивно-компульсивний розлад (компульсивна ритуальна поведінка, зумовлена ірраціональним занепокоєнням, наприклад страхом забруднення).

Детальніші описи тривожних розладів можна знайти в DSM-5¹.

Слід зазначити, що терапія таких розладів зазвичай спирається на психологічні підходи, а також медикаментозне лікування. За останнє десятиліття медикаментозне лікування тривожних розладів змінилося від використання традиційних анксиолітичних/гіпнотичних засобів (наприклад, бензодіазепінів та барбітуратів) до застосування низки препаратів, які також показані для лікування інших розладів центральної нервової системи (наприклад, антидепресантів, протиепілептичних чи антипсихотичних препаратів), або ж агоністів 5-гідрокситриптамінових (серотонінових) 5-HT_{1A}-рецепторів (наприклад **буспірону**), які не виявляють снодійного ефекту. Бензодіазепіни, хоча і є ефективними анксиолітичними препаратами, мають певні недоліки. Для них характерні такі небажані побічні ефекти, як амнезія, толерантність і фізична залежність. До того ж вони є препаратами, котрі спричиняють зловживання. Водночас бензодіазепіни неефективні в лікуванні будь-якої форми депресії, яка може виникнути поряд з тривогою. На відміну від антидепресантів та буспірону, які передбачають тривале (протягом трьох і більше тижнів) лікування для виявлення будь-якого терапевтичного ефекту, бензодіазепіни починають діяти впродовж перших 30 хвилин, і їх можна використовувати за необхідності у пацієнтів, які потребують невідкладних заходів.

Останніми роками реалізується безліч безрецептурних напоїв для розслаблення, які містять

¹ DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2013. fifth ed. American Psychiatric Association, Washington, DC.

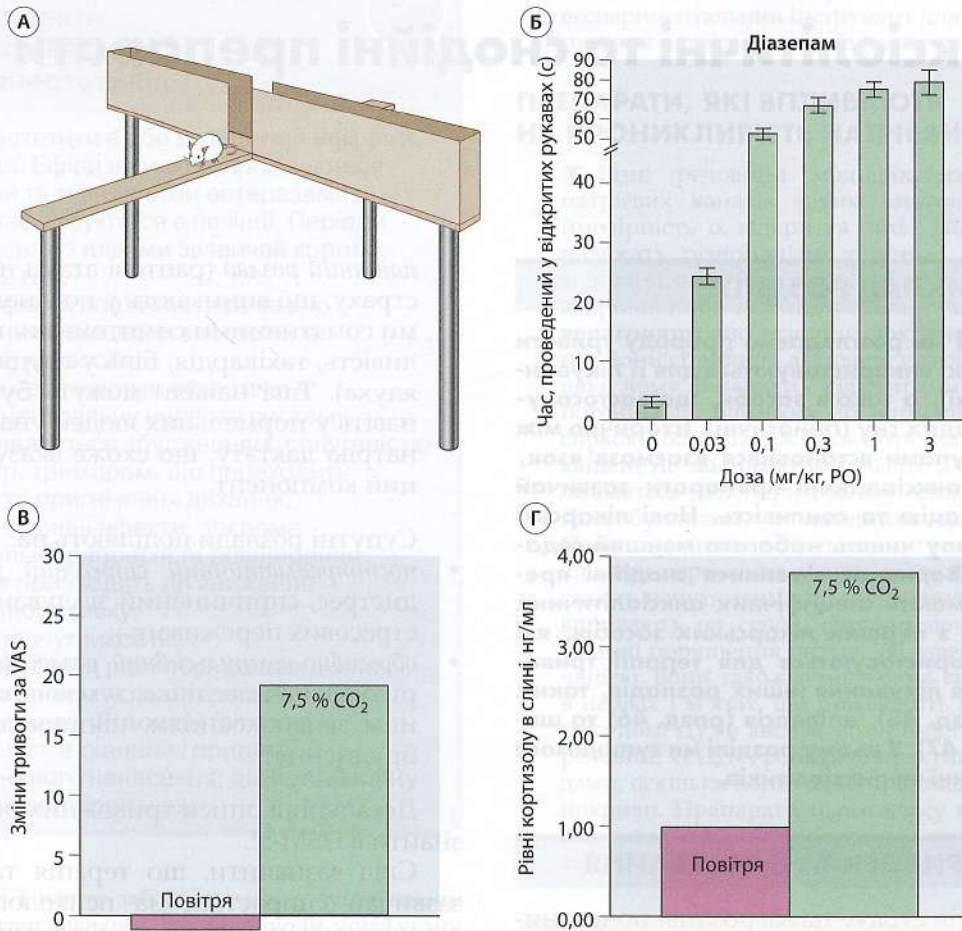


Рис. 45.1 Тест на тривогу. **А.** Зображення трохи піднятого хрестоподібного лабіринту з відкритими та закритими рукавами. **Б.** Вплив діазепаму на час, проведений щурами у відкритих рукавах лабіринту. Кожен стовпець відображає час, проведений у відкритих рукавах протягом 5-хвилинного періоду спостереження. **В** та **Г.** Ефект впливу 7,5 % CO₂ впродовж 20 хвилин на тривогу, виміряну за візуальною аналоговою шкалою (англ. Visual Analog Scale, VAS), та рівень кортизолу в слині людини. (**Б** – дані, отримані з: Karus et al., 2008. *Psychopharmacology* 198, 2231–2241; **В** і **Г** – дані отримані з: K. Seddon et al., 2011. *J. Psychopharmacol.* 25, 43–51)

нейромедіатори, їх попередники або інші гормони та амінокислоти. Проте не існує жодних доказів їх ефективності².

ВИВЧЕННЯ АНКсіОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ

МОДЕЛІ ТРИВОГИ У ТВАРИН

Окрім суб'єктивної (емоційної) складової тривоги у людей, наявні вимірювані поведінкові та фізіологічні реакції, які виникають у експериментальних тварин. З біологічного погляду, тривога спричиняє особливу форму поведінкового гальмування, яка виникає у відповідь на нові загрози чи болісні впливи навколишнього середовища. У тварин таке поведінкове гальмування може про-

являтися у формі нерухомості або ж пригнічення поведінкових реакцій, наприклад натискання на важіль для отримання їжі. Щур, поміщений у незнайоме середовище, зазвичай реагує нерухомістю, хоча залишається настороженим (поведінкове пригнічення) протягом певного часу, що може свідчити про «тривогу», спричинену невідомим йому середовищем. Ці прояви нерухомості зменшуються введенням анксиолітичних препаратів. «Трохи піднятий хрестоподібний лабіринт» є широко використовуваним тестом (рис. 45.1). Два підняті злегка рукави є закритими, водночас інші – відкриті. Зазвичай щури проводять більшу частину свого часу в закритих рукавах і уникають відкритого простору (ймовірно через страх впасти або бути атакованими). Введення анксиолітичних препаратів збільшує час перебування тварин у відкритих рукавах, а також кількість переходів у відкриті рукави, але не сприяє зростанню рухової активності.

Також у дослідах можуть бути використані тести конфліктних ситуацій. Наприклад, щур,

² Оскільки напої для розслаблення класифікуються як дієтичні добавки, вони не тестуються на ефективність і безпеку так, як ліки (див.: Editorial in *Nature Neuroscience*, 2012, vol. 15, p. 497).

навчений багаторазово натискати на важіль, щоб отримати гранулу корму, зазвичай швидко досягає високого і стабільного рівня реакції. Після чого в дослід вводиться елемент конфліктної ситуації, коли через проміжки часу, які позначаються звуковим сигналом, натискання на важіль супроводжується випадковими «покараннями» у вигляді ударів електричним струмом у доповнення до винагороди – гранули корму. Зазвичай у відповідь на це, щур перестає натискати на важіль (поведінкове гальмування) і тим самим уникає удару, поки звучить сигнал. Ефект анксиолітичного препарату полягає в тому, щоб зняти цей супресивний вплив, завдяки чому щури продовжують натискати важіль для отримання винагороди, незважаючи на «покарання». Слід зазначити, що інші види психотропних препаратів є неефективними, так само як і знеболювальні засоби. Є й інші докази того, що анксиолітичні препарати впливають на рівень поведінкового гальмування, спричиненого «конфліктною ситуацією», а не просто піднімають больовий поріг.

За допомогою деяких з цих моделей тривоги, найвірогідніше, можна оцінити страх, а не загальну тривогу, яка виникає у людей за відсутності специфічних стимулів. Для розробки нових анксиолітичних препаратів важливо проводити тести на тваринах, які дають хороший орієнтир щодо їхньої ефективності у людей, зважаючи на те, що багато винахідливості було вкладено у розробку та перевірку таких тестів (див.: Ramos, 2008; Ennaceur & Chazot, 2016).

ТЕСТИ НА ЛЮДЯХ

Сьогодні розроблені різноманітні тести зі шкалою суб'єктивного оцінювання тривоги, засновані на стандартному анкетуванні пацієнтів. Шкірно-гальванічна реакція, яка оцінює показники активності вегетативної нервової системи, зокрема процес потовиділення, також використовується для контролю тривоги. Нейропсихологічні тести були розроблені для дослідження емоційності та уваги, асоційованих з відповіддю на вираз обличчя та слова. Стан, подібний до панічної ата-

Таблиця 45.1 Характеристика бензодіазепінів у людини

Препарат(и)	Період напіввиведення вихідної сполуки (год)	Активний метаболіт	Період напіввиведення метаболіту (год)	Загальна тривалість дії	Основне(і) показання
Мідазолам ^a	2–4	Гідроксильоване похідне	2	Ультра-коротка (< 6 год)	Снодійний засіб Мідазолам застосовується для внутрішньовенного наркозу і як протисудомний засіб
Золпідем ^b	2	Не має	–	Ультра-коротка (~4 год)	Снодійний засіб
Лоразепам, оксазепам, темазепам, лорметазепам	8–12	Не має	–	Коротка (12–18 год)	Анксиолітичний, снодійний засіб Лоразепам застосовується також як протисудомний засіб
Алпрозолам	6–12	Гідроксильоване похідне	6	Середня (24 год)	Анксиолітичний засіб, антидепресант
Нітразепам	16–40	Не має	–	Середня	Анксиолітичний і снодійний засіб ^a
Діазепам, хлордіазепоксид	20–40	Нордіазепам	60	Довга (24–48 год)	Анксиолітичний засіб, м'язовий релаксант Діазепам застосовується як протисудомний засіб
Флуразепам	1	Десметил-флуразепам	60	Довга	Анксиолітичний і снодійний засіб ^a
Клоназепам	50	Не має	–	Довга	Протисудомний і анксиолітичний засіб (особливо при маніях)

^a Ще один бензодіазепін короткої дії, триазолам, вилучений із застосування у Великій Британії з огляду на побічні ефекти.

^b Золпідем не є бензодіазепіном, але діє подібним чином. Зопіклон і залеплон також є подібними за ефектами.

^a Через тривалий період напіввиведення часто спостерігається сонливість після пробудження

ки, може бути відтворений у багатьох суб'єктів вдиханням підвищеного рівня CO_2 , зазвичай це тривале вдихання 7,5 % CO_2 або одноразове вдихання 35 % CO_2 (див. рис. 45.1). Такі тести підтвердили ефективність багатьох анксиолітичних препаратів, проте й лікування плацебо досить часто дає видимі терапевтичні результати.

Описана вище експериментальна версія тесту конфліктної ситуації у щурів, для людини передбачає заміну харчових гранул грошима, а також використання градуйованих ударів електричним струмом як покарання. Як і у випадку зі щурами, введення діазепаму збільшує частоту натискання важеля за гроші в періоди, коли застосовувалося покарання, хоча пацієнти, котрі брали участь у дослідженні, не зауважили жодних змін у больовій чутливості після ураження електричним струмом.

ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТРИВОГИ

Основні групи препаратів:

- Антидепресанти (див. детальніше розд. 48). Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (5-НТ) (СІЗЗС; наприклад, **есциталоопрам**, **сертралін** і **пароксетин**) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну/норепінефрину (ІЗЗСН; наприклад, **венлафаксин** і **дулоксетин**) ефективні для лікування генералізованого тривожного розладу, фобій, соціальних тривожних розладів, посттравматичного стресового та обсесивно-компульсивного розладів. Старі антидепресанти (трициклічні антидепресанти та інгібітори моноаміноксидази) також ефективні, проте кращий профіль безпеки сприяє ширшому використанню саме СІЗЗС. Ці препарати мають додаткову перевагу у вигляді зменшення депресії, яка нерідко асоціюється з тривогою.
- **Бензодіазепіни**. Використовуються для лікування гострої тривоги і мають тривалий період напіввиведення (табл. 45.1). Їх можна вводити одночасно з СІЗЗС під час стабілізації стану пацієнта.
- **Габапентин** і **прегабалін** застосовують для лікування генералізованого тривожного розладу, хоча дані досліджень щодо габапентину обмежені. Інші протиепілептичні препарати, такі як **тіагабін**, **вальпроат** і **леветирацетам** (див. розд. 46), також можуть бути ефективними в лікуванні генералізованого тривожного розладу.
- **Буспірон** є агоністом рецепторів 5-НТ_{1А} і ефективний при генералізованому тривожному розладі, проте неефективний для лікування фобій або тяжких тривожних розладів.
- Деякі атипичні антипсихотичні засоби (див. розд. 47), такі як **оланзапін**, **рисперидон**, **кветіапін** та **зипразидон**, можуть бути ефективними при генералізованій тривозі та посттравматичному стресовому розладі.

Класи анксиолітичних препаратів



- Антидепресанти (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну [СІЗЗС], інгібітори зворотного захоплення серотоніну/норепінефрину [ІЗЗСН], трициклічні антидепресанти та інгібітори моноаміноксидази [МАО] – див. розд. 48) є ефективними анксиолітичними засобами.
- Бензодіазепіни використовуються для лікування гострої тривоги та безсоння.
- **Габапентин** та **прегабалін** є препаратами з анксиолітичними властивостями.
- **Буспірон** – це агоніст серотонінових (5-НТ)_{1А}-рецепторів з анксиолітичною активністю, але слабким седативним ефектом.
- Деякі атипичні антипсихотичні засоби (наприклад **кветіапін**) можуть бути корисними для лікування певних форм тривоги, але мають значні небажані ефекти.
- β-Адреноблокатори (наприклад **пропранолол**) головним чином використовуються для зменшення таких симптомів тривоги, як тремор, серцебиття тощо, однак не мають впливу на афективний компонент.

- β-Адренергічні антагоністи (наприклад **пропранолол**; розд. 15). Можуть бути використані для лікування деяких форм тривоги, особливо у тих випадках, коли турбують такі симптоми, як пітливість, тремор і тахікардія³. Їх ефективність залежить від блокування насамперед периферійних симпатичних відповідей, ніж від центральних ефектів.

Антидепресанти (розд. 48), протиепілептичні засоби (розд. 46), нейрорептици (розд. 47) та β-адреноблокатори (розд. 15) детально описано в інших розділах цього посібника. Спочатку зосередимося на тому, як СІЗЗС і буспірон проявляють свою анксиолітичну дію, а потім детально розглянемо бензодіазепіни, основним показанням для призначення яких є лікування тривоги.

ВІДСТРОЧЕНІ АНКСІОЛІТИЧНІ ЕФЕКТИ СІЗЗС ТА БУСПІРОНУ

Анксиолітичні ефекти СІЗЗС (наприклад, **есциталоопраму** й **сертраліну**) та **буспірону** проявляються не відразу після початку медикamentозної терапії, а потребують декількох днів або тижнів.

Буспірон є частковим агоністом рецепторів 5-НТ_{1А} (розд. 16), хоча також зв'язується з дофаміновими рецепторами. Цілком ймовірно, що саме

³ β-Блокатори іноді використовують актори та музиканти для зменшення симптомів хвилювання. Водночас їх використання гравцями в снукер для мінімізації тремору заборонено.

його вплив на рецептори 5-HT і відіграє головну роль у пригніченні тривоги. Це підтверджується і тим, що подібні до нього сполуки (наприклад, іпсапірон та гепірон), які є високоспецифічними до рецепторів 5-HT_{1A}, виявляють подібну анксиолітичну активність на експериментальних моделях.

Рецептори 5-HT_{1A} експресуються на тілах і дендритах серотонінергічних нейронів і функціонують як інгібувальні ауторецептори. Поміж тим, вони виявляються і на інших типах нейронів (наприклад, норадренергічні нейрони блакитного місця, *лат.* locus coeruleus), де поряд з іншими типами серотонінових рецепторів (див. розд. 40) опосередковують постсинаптичні дії серотоніну. Постсинаптичні рецептори 5-HT_{1A} значною мірою експресовані в кірково-лімбічних зв'язках, причетних до емоційної поведінки. Одна з теорій того, як СИЗС та буспірон чинять свої відстрочені анксиолітичні ефекти, полягає у тому, що з часом ці засоби індукують десенситизацію соматодендритних ауторецепторів 5-HT_{1A}, яка призводить до посиленого збудження серотонінергічних нейронів та посиленого вивільнення серотоніну (розд. 48, рис. 48.3). Це також може пояснити, чому на початку лікування цими препаратами тривога може навіть прогресувати, адже це ймовірно опосередковується первинною активацією ауторецепторів 5-HT_{1A} та інгібуванням вивільнення серотоніну. Теорія десенсителізації рецепторів передбачає, що антагоністи 5-HT_{1A} швидко блокують ефекти серотоніну на ауторецептори 5-HT_{1A} – і тим самим пришвидшують вивільнення серотоніну, а отже, можуть чинити швидко анксиолітичну дію. Препарати з комбінованим 5-HT_{1A} антагонізмом та властивостями СИЗС були розроблені, але не були визнані ефективними у людини, можливо, тому, що вони блокують як пресинаптичні 5-HT_{1A} ауторецептори, так і постсинаптичні рецептори. Очевидно, що саме останній ефект виключає їхню анксиолітичну ефективність, опосередковану блокадою пресинаптичних рецепторів. Водночас підвищений рівень серотоніну також може привести до змін чутливості постсинаптичних рецепторів. Зокрема, десенсителізація 5-HT₂ рецепторів може бути важливою в анксиолітичних ефектах. Сьогодні препарати з наявною антагоністичною активністю рецепторів 5-HT₂ та 5-HT₃ проходять клінічні випробування як засоби для лікування тривоги.

Буспірон пригнічує активність норадренергічних нейронів блакитного місця (розд. 40) і тим самим перешкоджає реакціям збудження. Для нього характерні зовсім інші побічні ефекти, ніж у бензодіазепінів. Він не чинить седативного ефекту і не зумовлює порушень координації рухів. Також немає даних про розвиток толерантності чи синдрому відміни при його використанні. Основними побічними ефектами цього препарату є нудота, запаморочення, головний біль і неспокій, які зазвичай є менш

Антидепресанти та агоністи 5-HT_{1A} як анксиолітичні препарати



- Для розвитку анксиолітичних ефектів потрібні дні або тижні.
- Антидепресанти (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну [СИЗС], інгібітори зворотного захоплення серотоніну/норепінефрину [ІЗСН], трициклічні антидепресанти та інгібітори моноаміноксидази [МАОІ] – див. розд. 48):
 - є ефективними у лікуванні генералізованого тривожного розладу, фобій, соціального тривожного розладу та посттравматичного стресового розладу;
 - також можуть зменшити депресію, пов'язану з тривогою.
- Буспірон є потужним агоністом серотонінових рецепторів 5-HT_{1A}:
 - це ефективне лікування генералізованого тривожного розладу, але не фобій;
 - його побічні ефекти (запаморочення, нудота, головний біль) є менш неприємними, ніж ті, які виникають під час лікування бензодіазепінами, адже при його використанні відсутня седація і втрата координації.

проблемними, ніж побічні ефекти бензодіазепінів. Водночас буспірон не пригнічує прояви синдрому відміни, що виникають під час вживання бензодіазепінів (див. с. 114), ймовірно тому, що для нього характерні інші механізми. Тому при переході від терапії бензодіазепінами до лікування буспіроном необхідно поступово зменшувати дозу бензодіазепіну.

БЕНЗОДІАЗЕПІНИ ТА ПОДІБНІ ДО НИХ ПРЕПАРАТИ

▼ Перший бензодіазепін, **хлордіазепоксид**, був синтезований випадково у 1961 р. Незвичне семичленне кільце було винайдене в результаті хибної реакції у лабораторіях Гофмана-Ла-Роша. Його несподівана фармакологічна активність була визначена у ході рутинних процедур скринінгу. Невдовзі бензодіазепіни стали найчастіше призначуваними препаратами серулін засобів, що наведені у фармакопії.

В основі хімічної структури бензодіазепінів є семичленне кільце, поєднане з ароматичним кільцем, з чотирма основними замісниками, які можуть бути модифіковані без втрати активності. З початку впровадження в медичну практику, синтезовано і досліджено близько тисячі сполук, з яких приблизно 20 є доступними для клінічного використання. Найбільш важливі з них представлені у табл. 45.1. Усі бензодіазепіни в основному схожі за своїми фармакологічними ефектами, хоча є повідомлення про певний ступінь селективності. Наприклад, деякі з них, такі як **клоназепам**, виявляють протисудомну активність та менш виразні седативні ефекти. З клінічного погляду, відмінності у фармакокінетичних характеристиках різних бензодіазепінів (див. табл. 45.1) є важливішими за різницю в профілях фармакологічної активності. Проте в деяких лікарських засобів з

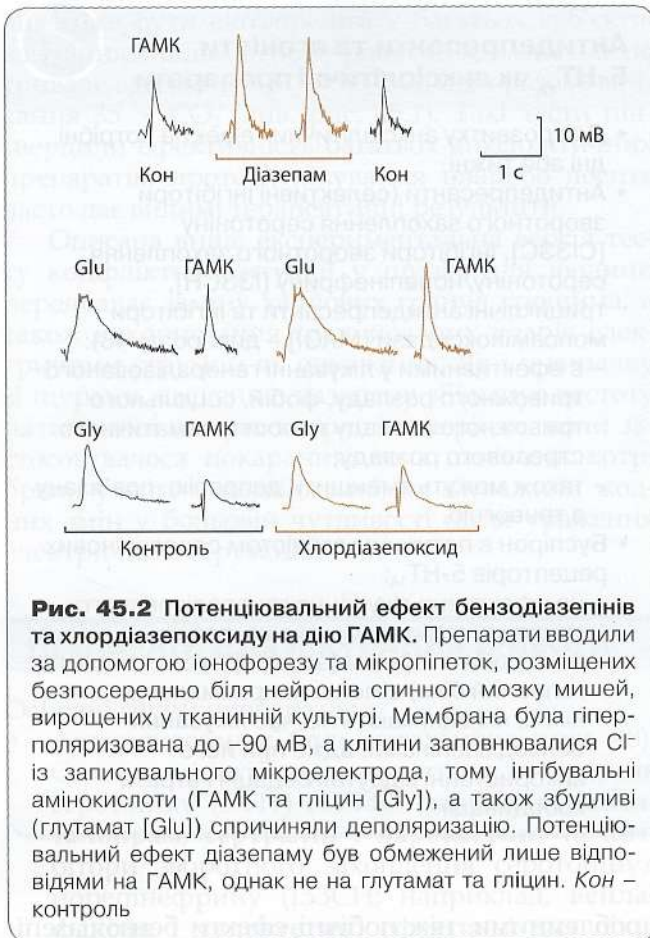


Рис. 45.2 Потенціувальний ефект бензодіазепінів та хлордіазепоксиду на дію ГАМК. Препарати вводили за допомогою іонофорезу та мікропіпеток, розміщених безпосередньо біля нейронів спинного мозку мишей, вирощених у тканинній культурі. Мембрана була гіперполяризована до -90 мВ, а клітини заповнювалися Cl^- із записувального мікроелектрода, тому інгібувальні амінокислоти (ГАМК та гліцин [Gly]), а також збудливі (глутамат [Glu]) спричиняли деполаризацію. Потенціувальний ефект діазепаму був обмежений лише відповідями на ГАМК, однак не на глутамат та гліцин. Кон – контроль

подібною структурою були визначені протилежні бензодіазепінам ефекти, наприклад у **флумазенілу** (див. далі).

Термін «бензодіазепін» відображає тільки хімічну структуру. Адже є так звані «Z-препарати» (**залеплон, золпідем і зопіклон**⁴), а також похідне β -карболіну **абекарніл** (не ліцензований для клінічного використання), які хоча і мають різну хімічну структуру, проте свою фармакологічну активність опосередковують тими самими механізмами, що й бензодіазепіни.

МЕХАНІЗМ ДІЇ

Бензодіазепіни діють вибірково на рецептори ГАМК_A (розд. 39), які опосередковують гальмівну синаптичну передачу у всій ЦНС. Вони чинять свій вплив як алостеричні позитивні модулятори (див. розд. 2) шляхом полегшення відкриття активованих ГАМК хлоридних каналів та підсилення відповіді на ГАМК (розд. 39, рис. 39.5). Бензодіазепіни зв'язуються зі специфічним модулювальним сайтом на рецепторі ГАМК_A, який відрізняється від місць зв'язування ГАМК (див. рис. 45.3), і діють алостерично, збільшуючи спорідненість медіатора до рецептора ГАМК_A. Результати одноканальних записів демонструють збільшення частоти відкриття хлоридного каналу за певної концентрації ГАМК,

але відсутність змін провідності чи середнього часу відкриття узгоджується з впливом на зв'язування ГАМК, а не на механізми закриття каналу. Бензодіазепіни не впливають на рецептори інших амінокислот, таких як гліцин чи глутамат (рис. 45.2).

▼ Рецептор ГАМК_A – це лігандкерований іонний канал (див. розд. 3), який становить пентамерне поєднання різних субодиниць, основними з яких є α , β і γ (див. розд. 39). Насправді, рецептор ГАМК_A слід розглядати як родину рецепторів, оскільки є шість різних підтипів субодиниць, три підтипи β і три підтипи γ . Тому потенційна кількість варіацій може бути великою, проте у мозку дорослої людини переважають певні комбінації (див. розд. 39). Різні варіації субодиниць трапляються у різних відділах мозку, мають неодинакові фізіологічні функції й незначні відмінності у відповідях на фармакологічний вплив.

Бензодіазепіни зв'язуються через специфічну ділянку, яка розміщена між α - та γ -субодиницями, однак лише з рецепторами, які містять $\gamma 2$ - та $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, $\alpha 3$ - чи $\alpha 5$ -субодиниці. Для вивчення ролі різних субодиниць у поведінкових ефектах, зумовлених застосуванням бензодіазепінів, було використано генетичні підходи. Поведінковий аналіз у мишей з різними мутаціями субодиниць рецептора ГАМК_A свідчить, що наявність $\alpha 1$ -субодиниці у рецепторі пов'язана з протисудомною, седативною/снодійною дією та розвитком медикаментозної залежності, однак не пов'язана з анксиолітичним ефектом бензодіазепінів, тоді як рецептори, які містять $\alpha 2$ -субодиницю, опосередковують протитривожну активність, $\alpha 2$, $\alpha 3$ і $\alpha 5$ – міорелаксацію, а $\alpha 1$ і $\alpha 5$ – амнестичні ефекти (Tan et al., 2011).

Логічно, що наступними кроками були спроби синтезувати препарати, які б мали вибірковість до окремих субодиниць. Проте це виявилось складним і не повністю вирішеним завданням, складність якого полягає в структурній подібності місць зв'язування бензодіазепінів на різних субодиницях. Селективність деяких бензодіазепінів до α -субодиниці наведено у табл. 45.2. Однак залишаються сподівання, що вибіркова активність препаратів до рецепторів, котрі містять $\alpha 2$ -субодиницю, забезпечить наявність анксиолітичних властивостей та відсутність небажаних ефектів – седатії та амнезії. Проте такі сполуки ще не отримали дозволів на клінічне використання у людей (Skolnick, 2012). Одним з таких препаратів є **пагоклон**. Відомо, що він є повним агоністом $\alpha 3$ -субодиниці, однак виявляє меншу спорідненість з $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ - і $\alpha 5$ -субодиницями та чинить незначну або зовсім не чинить седативної/снодійної чи амнезувальної дії. Водночас клінічні випробування цього препарату для лікування заїкання виявилися невдалими.

На периферії також наявні місця зв'язування бензодіазепінів, але вони не пов'язані з рецепторами ГАМК і наявні у багатьох тканинах. Їхньою мішенню є білок, відомий як *транслокаторийний*, – він розташований переважно на мембранах мітохондрій.

АНТАГОНІЗМ ТА НЕГАТИВНА АЛОСТЕРИЧНА МОДУЛЯЦІЯ

Флумазеніл – бензодіазепіноподібна сполука, яка конкурує з бензодіазепінами за місця їх зв'язування на рецепторах ГАМК_A і, тим самим, є їх антагоністом. Спочатку повідомлялося, що флу-

⁴ Z-препарати використовуються головним чином для індукції сну, тому їх слід називати «Zzzzzz-препаратами».

мазеніл не чинить впливу на поведінку чи медикаментозно-індуковані судоми при самостійному введенні, однак пізніше було виявлено, що він має деяку «анксіогенну» та проконвульсивну активність, що може свідчити про його слабку негативну алостерично-модуляторну активність. Цей лікарський препарат може бути використаний для нівелювання ефектів передозування бензодіазепінів (зазвичай застосовується лише за умови сильного пригнічення дихання) або для зменшення ефектів бензодіазепінів, таких як мідазолам, які використовуються під час незначних хірургічних маніпуляцій. При внутрішньовенному введенні флумазеніл діє швидко та ефективно, однак терапевтичний ефект триває лише близько 2 год, тому сонливість здебільшого повертається. У пацієнтів, яких лікують флумазенілом, можуть виникати судоми, проте найчастіше цей побічний ефект спостерігається у тих, хто приймає трициклічні антидепресанти (розд. 48). Повідомлення про те, що флумазеніл покращує психічний стан пацієнтів з тяжкими захворюваннями печінки (печінкова енцефалопатія) та алкогольною інтоксикацією, не підтверджені клінічними контрольованими дослідженнями.

▼ Препарати, які зв'язуються з бензодіазепіновою мішенню і чинять ефект, протилежний ефекту звичайних бензодіазепінів (негативні алостеричні модулятори, див. розд. 2), спричиняють підвищену тривогу і судоми. До них належать етил- β -карболін-3-карбоксилат (β ССЕ), інгібітор зв'язування діазепаму (див. далі), а також деякі аналоги бензодіазепіну. Певною мірою це можна пояснити (рис. 45.3), постулюючи, що рецептор існує в двох неоднакових конформаціях, проте одна з них А може зв'язуватися з молекулами ГАМК і відкривати хлоридний канал, а інша Б не спроможна цього зробити. Зазвичай за відсутності бензодіазепінового ліганду поміж цими двома конформаціями наявна рівновага. Причому чутливість рецептора до ГАМК зберігається, проте є субмаксимальною. Передбачається, що позитивні алостеричні модулятори (наприклад діазепам) зв'язуються переважно з конформацією А, завдяки чому зміщують рівновагу на її користь і тим самим підвищують чутливість рецептора до ГАМК. Негативні алостеричні модулятори вибірково зв'язуються з конформацією Б і чинять протилежний ефект.

Таблиця 45.2 Селективність до α -субодиниці рецептора ГАМК_A у деяких бензодіазепінів, які використовуються у клініці

Препарат	Селективність до субодиниць
Діазепам	$\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3, \alpha 4, \alpha 5, \alpha 6$
Флунітразепам	$\alpha 1, \alpha 2, \alpha 5$
Мідазолам	$\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3, \alpha 4, \alpha 5, \alpha 6$
Золпідем	$\alpha 1$
Флумазеніл	Антагоніст $\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3, \alpha 4, \alpha 5, \alpha 6$

(Адаптовано за: Tan, K.R., Rudolph, U., Luscher, C., 2011. Hooked on benzodiazepines: GABA_A-receptor subtypes and addiction. Trends Neurosci. 34, 188–197)

ЧИ Є ЕНДОГЕННИЙ БЕНЗОДІАЗЕПІН-ПОДІБНИЙ МЕДІАТОР?

▼ Незважаючи на значні наукові зусилля, питання про те, чи існують ендogenous ліганди для мішеней зв'язування бензодіазепінів, функцією яких є регулювання активності ГАМК, залишається без відповіді. Те, що флумазеніл виявляє свою активність як *in vivo*, так і *in vitro* за відсутності будь-яких екзогенних бензодіазепінів, підтверджує думку, що наявні бензодіазепіноподібні ефекти можуть бути опосередковані ендogenous лігандами. Проте, ймовірно, це пов'язано з його позитивною чи негативною модуляторною активністю на різні підтипи рецептора ГАМК_A (залежно від наявної α -субодиниці) або з деякими патологічними станами, за яких спостерігається модифікація рецептора ГАМК_A.

Винайдено декілька ендogenous сполук, які чинять ізольовані ефекти на бензодіазепінову мішень, зокрема це β -карболіни (наприклад β ССЕ), структурно споріднені з триптофаном, і так званий інгібітор зв'язування діазепаму, який є пептидом масою 10 кДа. Водночас без відповіді залишається запитання, чи існують такі молекули в ЦНС від природи (тобто є ендogenousними), чи утворюються під час процесу їх виділення з тканин. Цікаво, що β ССЕ та інгібітор зв'язування діазепаму чинять протилежні бензодіазепінам ефекти, тобто вони є негативними алостеричними

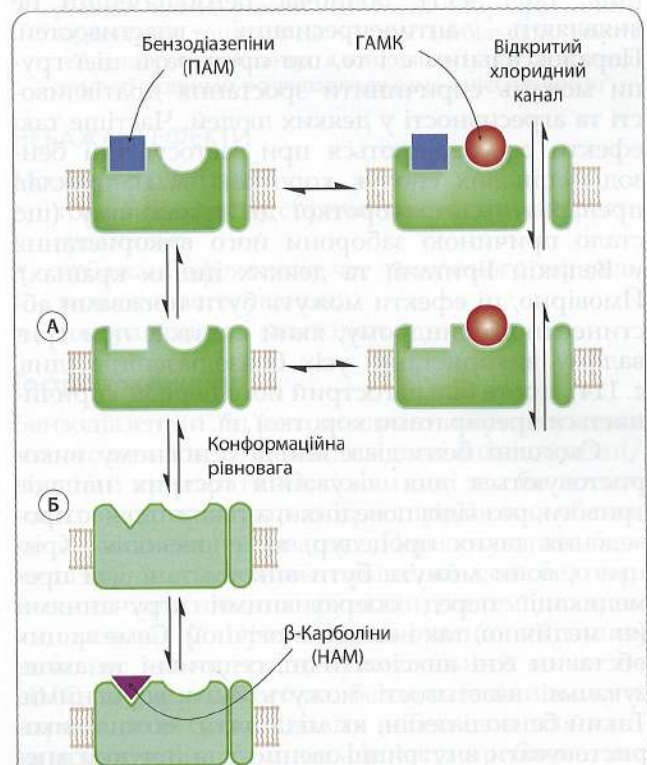


Рис. 45.3 Модель взаємодії бензодіазепінів і рецептора ГАМК_A. Бензодіазепіни та споріднені з ними препарати зв'язуються з модуляторною ділянкою на рецепторі ГАМК_A, відмінною від місця зв'язування ГАМК. Ця модель передбачає конформаційну рівновагу між станами, в яких бензодіазепінова ділянка зв'язує позитивні алостеричні модулятори (ПАМ) (А) та негативні алостеричні модулятори (НАМ) (Б). В останньому стані рецептор ГАМК_A має значно знижену спорідненість до ГАМК; отже, хлоридний канал залишається закритим

модуляторами та інгібують відкриття хлоридного каналу медіатором ГАМК і, тим самим, чинять анксиогенну та проконвульсантну дію у тварин. Також є припущення, що бензодіазепіни природним чином можуть виникати в мозку самі, але їх походження та процеси біосинтезу невідомі. Загалом сьогодні немає цілковитої згоди щодо ідентичності та функціональності ендогенних лігандів бензодіазепінових мішеней. Інші ендогенні модулятори рецепторів ГАМК_A, які включають метаболіти стероїдів, на відміну від бензодіазепінів, зв'язуються з іншою мішенню рецептора (див. розд. 39).

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

Головні ефекти бензодіазепінів такі:

- зменшення проявів тривоги та агресивності;
- індукція сну (див. снодійні засоби, с. 115);
- зниження м'язового тону;
- протисудомний ефект;
- антероградна амнезія.

Зменшення тривоги та агресивності

Як було зазначено раніше, бензодіазепіни виявляють анксиолітичну активність в експериментальних тестах, а також чинять помітний ефект «приборкання», який полегшує роботу з тваринами⁵. Винятком є тільки алпразолам (див. табл. 45.1). Водночас бензодіазепіни не виявляють антидепресивних властивостей. Парадоксальним є і те, що препарати цієї групи можуть спричинити зростання дратівливості та агресивності у деяких людей. Частіше такі ефекти спостерігаються при застосуванні бензодіазепінових сполук короткої дії, наприклад препарату ультракороткої дії триазоламу (що стало причиною заборони його використання у Великій Британії та деяких інших країнах). Ймовірно, ці ефекти можуть бути проявами абстинентного синдрому, який виникає при тривалому використанні усіх бензодіазепінів (див. с. 114), проте більш гострий його перебіг спричиняється препаратами короткої дії.

Сьогодні бензодіазепіни в основному використовуються для лікування гострих нападів тривоги, розладів поведінки, а також під час проведення таких процедур, як ендоскопія. Крім цього, вони можуть бути використані для премедикації перед оперативними втручаннями (як медичної, так і стоматологічної). Саме за цих обставин їхні анксиолітичні, седативні та амнезувальні властивості можуть бути корисними. Такий бензодіазепін, як мідазолам, можна використовувати внутрішньовенно для індукції анестезії (див. розд. 42).

Зниження м'язового тону

Бензодіазепіни знижують м'язовий тонус, впливаючи на центральні рецептори ГАМК_A, переважно у спинному мозку.

Підвищений м'язовий тонус є загальною ознакою станів тривоги у людей і може сприяти виникненню болю, зокрема головного, який часто турбує неспокійних пацієнтів. Отже, така міорелаксанта дія бензодіазепінів може бути клінічно корисною. Бензодіазепін-індуковане зниження м'язового тону характеризується відсутністю помітної втрати координації рухів. При внутрішньовенному введенні під час анестезії та при передозуванні, пов'язаному зі зловживанням цими препаратами, може виникнути обструкція дихальних шляхів. Інші аспекти клінічного застосування міорелаксантів розглядаються у розд. 14.

Протисудомні ефекти

Усі бензодіазепіни виявляють протисудомну активність у досліджах на тваринах. Вони високоефективні проти хімічно-індукованих судом, спричинених пентилентетразолом, бікукуліном та подібними препаратами, які опосередковують свої ефекти блокадою рецепторів ГАМК_A (див. розд. 39 та 46), проте є менш дієвими проти судом, ініційованих електричним струмом.

Клоназепам (див. табл. 45.1), діазепам, мідазолам і лоразепам використовуються для лікування епілепсії (розд. 46). Зокрема, їх внутрішньовенне введення дає змогу контролювати загрозливі для життя судомні напади при епілептичному статусі. Дітям з гострими судомними нападами діазепам можна вводити ректально. Проте до протисудомних ефектів бензодіазепінів розвивається толерантність (див. с. 114).

Антероградна амнезія

Бензодіазепіни запобігають запам'ятовуванню подій, пережитих у період їх фармакологічної дії. Водночас цей ефект не спостерігається при застосуванні інших лікарських засобів, які чинять депримувальну дію на ЦНС. Відповідно, це дає змогу проводити незначні хірургічні або інвазивні процедури, не залишаючи неприємних спогадів у пацієнтів. Флунітразепам (відоміший під торговою маркою «Рогіпнол») – так званий сумнозвісний препарат для «згвалтування під час побачення», адже після його вживання жертви часто стикалися з труднощами, пов'язаними з відновленням у пам'яті подій, які відбулися при скоєнні нападу.

Як зазначалося вище, вважається, що амнезія зумовлена зв'язуванням бензодіазепінів з рецепторами ГАМК_A, які містять $\alpha 5$ -субодиницю. Адже $\alpha 5$ -нокаутні миші демонструють кращі здібності до навчання та запам'ятовування. Ці дані підвищують вірогідність того, що $\alpha 5$ -селективні негативні алостеричні модулятори можуть покращувати пам'ять.

ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ АСПЕКТИ

Бензодіазепіни добре всмоктуються при пероральному введенні й зазвичай пікова концентрація у плазмі після їх застосування спостерігається

⁵ Це залежить від виду. Наприклад, котяті насправді стають більш збудливими (і голодними), що виявив колега одного з авторів, намагаючись заспокоїти тигра в зоопарку Балтімора.

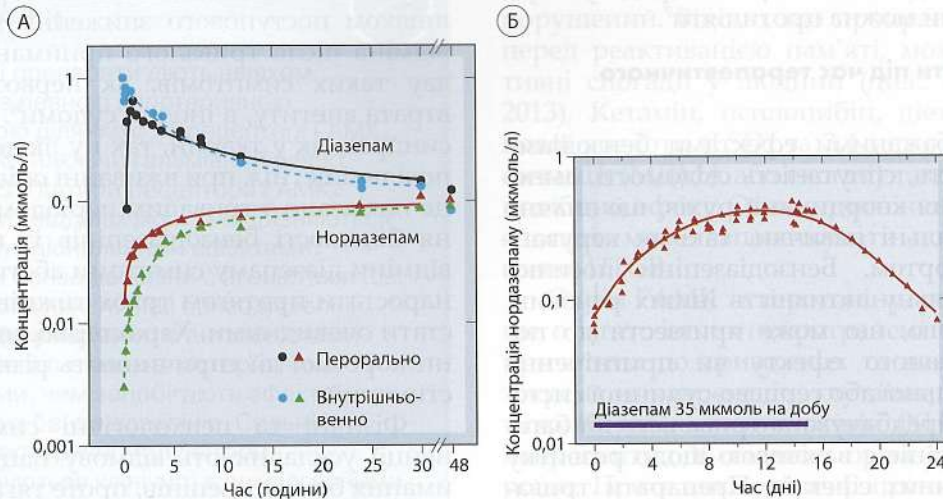


Рис. 45.4 Фармакокінетика діазепаму у людини. **А.** Концентрація діазепаму та нордазепаму після введення однієї пероральної або внутрішньовенної дози. Зверніть увагу на дуже повільну елімінацію обох речовин упродовж перших 20 год. **Б.** Накопичення нордазепаму протягом 2 тиж. щоденного застосування діазепаму та його повільна елімінація (період напіввиведення близько 3 днів) після припинення приймання діазепаму. (Дані від: Kaplan, S.A. et al., 1973. J. Pharmacol. Sci. 62, 1789)

приблизно через 1 год. Деякі препарати (наприклад, оксазепам, лоразепам) всмоктуються повільніше. Для бензодіазепінів характерні значний ступінь зв'язування з білками та висока розчинність у ліпідах, що дає можливість багатьом з них поступово накопичуватися у жировій тканині. Зазвичай їх приймають перорально, але можна вводити і внутрішньовенно (наприклад, діазепам при епілептичному статусі, мідазолам для індукції наркозу), букально чи ректально. При внутрішньому'язових ін'єкціях часто спостерігається повільна абсорбція з місця введення.

Усі бензодіазепіни метаболізуються у печінці та з часом виводяться з сечею у вигляді глюкуронідних кон'югатів. Препарати цієї групи істотно різняться за тривалістю ефекту, і їх умовно можна розподілити на сполуки короткої, середньої та тривалої дії (див. табл. 45.1). Тривалість дії впливає на показання до їх застосування. Зокрема, препарати короткої дії є раціональними снодійними засобами, адже «ефект післядії» з пробудженням проявляється незначною мірою. Бензодіазепіни тривалої дії корисніші як анксиолітичні та протисудомні засоби. Деякі з цих препаратів у процесі хімічних перетворень в організмі утворюють активні метаболіти, наприклад *N*-десметилдіазепам (нордазепам), період напіввиведення якого становить близько 60 год, що пояснює здатність багатьох бензодіазепінів до кумуляції та тривалого «ефекту післядії» при повторному введенні. Лікарські засоби короткої дії метаболізуються безпосередньо шляхом кон'югації з глюкуроновою кислотою. На рис. 45.4 показано поступове накопичення та повільну елімінацію нордазепаму з плазми крові людини, яка щоденно протягом 15 днів приймає діазепам.

▼ Вік більшою мірою впливає на швидкість окисних реакцій, ніж на реакції кон'югації. Тому ефекти бензодіазепінів тривалої дії з віком здебільшого мають тенденцію до зростання, а сонливість і сплутаність свідомості зазвичай розвиваються саме з цієї причини⁶.

НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ

Можна поділити на:

- токсичні ефекти, спричинені гострим передозуванням;
- небажані ефекти під час звичайного терапевтичного застосування;
- толерантність і залежність.

Гостра токсичність

Бензодіазепіни в разі гострого передозування значно менш небезпечні, ніж інші анксиолітичні/снодійні препарати. Оскільки такі засоби досить часто використовуються при спробі самогубства, це є важливою перевагою. Передозування бензодіазепінів спричиняє тривалий сон без серйозного пригнічення функцій систем дихання чи кровообігу. Проте за одночасної дії інших речовин, які чинять депримувальний вплив на ЦНС, зокрема алкоголю, бензодіазепіни можуть спричинити тяжке і навіть небезпечне для життя пригнічення дихання. Це часта проблема, яка виникає при зловживанні бензодіазепінами (див. розд. 50 та 59). На відміну від більшості препаратів-депресантів ЦНС, у бензодіазепінів наявний ефективний антагоніст флумазеніл. Це означає,

⁶ У віці 91 року бабуся одного з авторів ставала дедалі схильнішою до забудькуватості й була трохи збудженою на тлі регулярного, протягом років, вживання нітразепаму від безсоння. До сорому автора, щоб діагностувати проблему знадобився кмітливий лікар загальної практики. Подальша відміна нітразепаму привела до суттєвого покращання стану пацієнтки.

що проявам і наслідкам гострого передозування бензодіазепінами можна протидіяти⁷.

Небажані ефекти під час терапевтичного застосування

Основними небажаними ефектами бензодіазепінів є сонливість, сплутаність свідомості, амнезія та порушення координації рухів, що значно погіршує мануальні навички, такі як керування автотранспортом. Бензодіазепіни посилюють пригнічувальну активність інших речовин, зокрема алкоголю, що може призвести до посилення седативного ефекту чи пригнічення діяльності дихальної або серцево-судинної системи. Довга і непередбачувана тривалість дії багатьох бензодіазепінів є важливою щодо розвитку можливих побічних ефектів. Препарати тривалої дії, такі як нітразепам, рідко використовуються як снодійні засоби. Хоча навіть сполуки короткої дії, такі як лоразепам, можуть спричинити значне погіршення працездатності та здатності керувати транспортом на наступний день.

Толерантність і залежність

Розвиток толерантності (поступове нарощування дози для отримання необхідного ефекту), як і медикаментозної залежності є характерним для всіх бензодіазепінів – це їх головний недолік. Ці ефекти притаманні й іншим заспокійливим препаратам. Ймовірно, причиною появи толерантності є зміни на рівні рецепторів, однак такі механізми недостатньо вивчені. До того ж може спостерігатися селективна втрата мембранних рецепторів ГАМК_A, які мають у своїй структурі $\alpha 2$ -субодиницю (Jacob et al., 2012).

На рівні рецепторів ступінь толерантності буде регулюватися як кількістю зайнятих мішеней (тобто дозою), так і тривалістю їх заповнення (яка може змінюватися залежно від терапевтичного використання). Тому помітна толерантність розвивається за тривалого (постійного) вживання бензодіазепінів, наприклад при лікуванні епілепсії, тоді як меншою мірою вона спостерігається до засобів короткої дії, рекомендованих як снодійні, і це пояснюється тим, що мішень зв'язування залишається відносно вільною від препаратів протягом дня. Не до кінця з'ясованим залишається розвиток толерантності до анксиолітичного ефекту.

Бензодіазепіни зумовлюють залежність, і це є основною проблемою, пов'язаною з їх використанням. У людей та пацієнтів різке припинення лікування бензодіазепінами протягом тижнів чи місяців спричиняє посилену тривогу, а також тремор, запаморочення, шум у вухах, втрату ваги та порушення сну через зростання тривалості фази швидкого сну (див. с. 116). Припиняти

лікування бензодіазепінами рекомендується шляхом поступового зниження дози. Повна їх відміна після тривалого приймання ініціює появу таких симптомів, як нервозність, тремор, втрата апетиту, а іноді й судоми⁸. Абстинентний синдром як у тварин, так і у людей починається повільніше, ніж при вживанні опіоїдів. Можливо, це пов'язано з тривалим періодом напіввиведення більшості бензодіазепінів із плазми. У разі відміни діазепаму симптоми абстиненції можуть наростати протягом трьох тижнів, перед тим як стати очевидними. Характерно, що бензодіазепіни короткої дії спричиняють різкіші прояви абстиненції.

Фізичні та психологічні симптоми абстиненції ускладнюють відмову пацієнтів від приймання бензодіазепінів, проте тяга (тобто сильна психологічна залежність, що перевищує синдром фізичної абстиненції), яка виникає і при вживанні багатьох інших препаратів, що спричиняють зловживання (розд. 50), не є основною їх проблемою.

Потенціал зловживання

Бензодіазепіни є препаратами, від яких розвивається медикаментозна залежність і які часто приймають у поєднанні з іншими психоактивними речовинами, такими як опіоїди чи алкоголь (див. розд. 50). Найчастіше джерелом вживання бензодіазепінів поза лікувальними закладами є незаконний обіг прописаних бензодіазепінів. Ці препарати сприяють виникненню відчуття спокою та зниженню тривоги, а їхні користувачі описують сон, як такий, що захищає їх від реальності. Водночас ризик передозування значно збільшується в разі застосування з алкоголем. Характеристику проявів толерантності та фізичної залежності описано вище.

ІНШІ ПОТЕНЦІЙНІ АНКСІОЛІТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) є наслідком стресової ситуації або події загрозливого чи катастрофічного характеру. Переживання травматичних подій особами з таким розладом супроводжується жахливими сновидіннями та спогадами. До того ж можуть виникати замкнутість, дратівливість та відчуття провини. Симптомами ПТСР є тривога, депресія та безсоння. Коли психотерапія неефективна, можна спробувати медикаментозну терапію анксиолітичними засобами чи антидепресантами (див. розд. 48), такими як СИЗС (наприклад, **пароксетин**, **сертралін** та **міртазапін**), трициклічним антидепресантом (**амітриптиліном**) або інгібітором моноаміноксидази (**фенелзином**).

⁷ На практиці пацієнтам зазвичай забороняють спати, оскільки є ризик розвитку судом від флумазенілу; однак цей засіб може бути корисним для діагностики і виключення коми іншого генезу.

⁸ Симптоми відміни можуть бути і серйознішими. Родич одного з авторів, якому порадили припинити приймання бензодіазепінів після 20 років регулярного вживання, страждав галюцинаціями й одного дня зірвав усі штори, впевнений у тому, що вони палають.

Бензодіазепіни



- Анксіолітичні препарати діють шляхом зв'язування з певною алостеричною модуляторною ділянкою на рецепторі ГАМК_A, тим самим посилюючи гальмівний ефект ГАМК на ЦНС. Підтипи рецептора ГАМК_A наявні у різних відділах мозку і відрізняються за своїми функціональними ефектами.
- Анксіолітичні бензодіазепіни є агоністами цієї модуляторної ділянки. Інші бензодіазепіни (наприклад **флумазеніл**) є антагоністами або слабо негативними алостеричними модуляторами, чим запобігають ефектам анксіолітичних бензодіазепінів. Сильні негативні алостеричні модулятори (не застосовуються клінічно) є анксіогенними та проконвульсантними речовинами.
- Анксіолітичні ефекти опосередковані рецепторами ГАМК_A, які містять $\alpha 2$ -субодініцію, тоді як седация проявляється завдяки $\alpha 1$ -субодініції.
- Бензодіазепіни спричиняють:
 - зменшення тривоги та агресивності;
 - седативний ефект, що покращує стан пацієнта при безсонні;
 - розслаблення м'язів та втрату рухової координації;
 - пригнічення судом (протиепілептичний ефект);
 - антероградну амнезію.
- Відмінності у фармакологічному профілі різних бензодіазепінів незначні, хоча **клоназепам** чинить більш виразну протисудомну дію порівняно з його іншими ефектами.
- Бензодіазепіни ефективні при пероральному застосуванні і відрізняються головним чином тривалістю дії. Засоби короткої дії (наприклад, **лоразепам** та **темазепам**, період напіввиведення 8–12 год) метаболізуються до неактивних сполук і переважно показані як снодійні. Препарати тривалої дії (наприклад, **діазепам** та **хлордіазепоксид**) утворюють активний метаболіт з тривалою дією (**нордазепам**).
- Деякі бензодіазепіни застосовуються внутрішньовенно, наприклад, **діазепам** та **лоразепам** при епілептичному статусі, **мідазолам** для загальної анестезії.
- Бензодіазепіни є відносно безпечними препаратами в разі передозування. Основними їх недоліками є взаємодія з алкоголем, тривалий «ефект післядії» та розвиток толерантності й фізичної залежності, для якої характерним є синдром відміни після припинення вживання.

Водночас призначення снодійних засобів (див. далі) може сприяти засинанню.

Нещодавно значимою подією стало відкриття того, що неприємні, негативні спогади, які лежать в основі страху, є не завжди постійними. Коли вони активуються, пацієнти тимчасово по-

вертаються до лабільного стану, який може бути порушений. Відомо, що пропранолол, введений перед реактивацією пам'яті, може стерти негативні спогади у людини (див.: Lonergan et al., 2013). Кетамін, псилоцибін, діетиламід лізергінової кислоти (LSD) та 3,4-метилендіоксиметамфетамін (МДМА або екстазі) також можуть мати подібний ефект. Отже, пригнічення неприємних спогадів може започаткувати нові методи лікування ПТСР.

Окрім ГАМК та серотоніну, розглянутих раніше, є багато інших нейротрансмітерів та гормонів, причетних до тривожних та панічних розладів, зокрема норадреналін, глутамат, мелатонін, кортиколіберин, холецистокінін (ХЦК), речовина P, нейропептид Y, галанін, орексини та нейростероїди. Проте анксіолітичні препарати, фармакологічні механізми яких спрямовані на ці мішені, перебувають у стадії розробки (див.: Murrough et al., 2015). Деякі канабіноїди (див. розд. 20) також можуть мати анксіолітичні властивості.

ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ СНУ (ГІПНОТИЧНІ, СНОДІЙНІ ПРЕПАРАТИ)

Безсоння (інсомнія) може бути *тимчасовим* явищем у людей, які зазвичай добре сплять, але працюють позмінно чи змінюють часові пояси, *короткочасним* – здебільшого у зв'язку з хворобою чи емоційним розладом, або *хронічним*, коли основною причиною може бути тривога, депресія, зловживання препаратами, біль, свербіж або задишка. Так при тривозі та депресії слід лікувати основне захворювання, проте поліпшення режиму сну може полегшити перебіг основного патологічного стану, що призвів до інсомнії. Препаратами, які застосовуються для лікування безсоння, є:

- Бензодіазепіни. Бензодіазепіни короткої дії (наприклад, лоразепам і темазепам) використовуються для лікування безсоння, оскільки вони мають незначний «ефект післядії». Діазепам, який має тривалу дію, можна застосовувати для лікування безсоння, пов'язаного з денною тривогою.
- Z-препарати (наприклад, залеплон, золпідем та зопіклон), хоча і різні за хімічним складом, є препаратами нетривалої дії і також взаємодіють з бензодіазепіновою мішенню на рецепторах ГАМК_A, які містять $\alpha 1$ -субодініцію. Проте у них немає значної анксіолітичної активності. **Езопіклон** – активний стереоізомер зопіклону.
- **Клометіазол** – діє як позитивний алостеричний модулятор рецепторів ГАМК_A, однак зв'язується з відмінною від бензодіазепінів мішенню.
- Агоністи рецепторів мелатоніну. **Мелатонін**, **рамельтеон** і **тазимельтеон** є агоністами ре-

Клінічне застосування препаратів як анксиолітиків

- Сьогодні антидепресанти (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну [СИЗЗС] або інгібітори зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну [ІЗЗСН]) є основними препаратами, що використовуються для лікування тривоги, особливо коли це пов'язано з депресією. Проте розвиток їх ефектів повільний (> 2 тиж.).
- Водночас бензодіазепіни розглядаються лише як засоби короточасного лікування, зазвичай зумовленого необхідністю негайного полегшення тяжкої та інвалідизувальної тривоги.
- **Буспірон** (агоніст 5-гідрокситриптамін-(серотонін-)[5-НТ]_{1A}-ергічних рецепторів) має інший характер побічних ефектів, ніж бензодіазепіни, і значно менший потенціал розвитку медикаментозної залежності. Початок ефекту в цього препарату повільний (> 2 тиж.). Він призначений для нетривалої терапії, однак за умов контрольованого (під наглядом лікаря) використання, лікування цим засобом може здійснюватися протягом декількох місяців.

цепторів MT_1 і MT_2 (див. розд. 40). Вони ефективні для лікування безсоння в осіб похилого віку та дітей-аутистів, а також у абсолютно сліпих людей.

- Антагоніст рецепторів орексину. **Суворексант** – антагоніст рецепторів OX_1 та OX_2 , що опосередковують дію орексинів – пептидних трансмітерів у ЦНС, які є важливими у процесах регуляції добового ритму. Рівень орексину зазвичай високий при денному світлі та низький уночі. Суворексант пригнічує стан бадьорості.
- Антигістамінні препарати⁹ (див. розд. 27; наприклад, **дифенгідрамін** та **прометазин**) – можуть використовуватися для поліпшення засинання. Вони входять до складу різних безрецептурних препаратів. **Доксепін** – трициклічний антидепресант (див. розд. 48) із антагоністичними властивостями до гістамінових рецепторів H_1 та H_2 . **Кветіапін** належить до антипсихотичних препаратів із широким спектром активності (див. табл. 47.1), яка включає антагонізм з серотоніном. Обидва препарати використовуються для лікування безсоння.
- Інші препарати (наприклад **хлоралгідрат** та **мепробамат**). Сьогодні вони не рекомендовані для лікування інсомнії, хоча їх час від часу використовують. **Метаквалон**, який раніше

⁹ Це цікавий приклад початкового небажаного побічного ефекту: седация, небажана в лікуванні полінозу, згодом стає терапевтичним показанням.

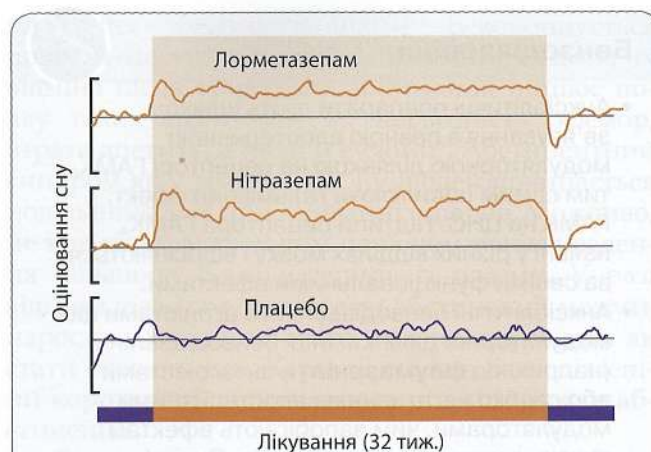


Рис. 45.5 Вплив тривалого лікування бензодіазепінами на якість сну. У подвійному сліпому дослідженні групі зі 100 пацієнтів з розладами сну давали лорметазепам 5 мг, нітразепам 2 мг або плацебо щодночі протягом 24 тиж. перед початком дослідження, а потім 4 тиж. – плацебо. Їм було запропоновано оцінити за суб'єктивною шкалою якість сну протягом кожної ночі. Результати виражені як 5-денне середнє значення цих балів. Поліпшення якості сну зберігалося протягом 24-тижневого тестового періоду, однак після його закінчення спостерігалось погіршення сну. (За: Oswald, I. et al., 1982. Br. Med. J. 284, 860–864)

використовувався як снодійний засіб і був популярним як психоактивний препарат та спричиняв медикаментозну залежність, нині заборонений.

ІНДУКЦІЯ СНУ БЕНЗОДІАЗЕПІНАМИ

Бензодіазепіни зменшують час, необхідний для засинання, і збільшують загальну тривалість сну, хоча останній ефект спостерігається лише у осіб, які зазвичай щодночі сплять менше ніж 6 год. При застосуванні препаратів, які мають коротку тривалість дії (наприклад, **золпідему** або **темазепаму**), можна уникнути вираженого «ефекту післядії» із пробудженням.

▼ На основі електроенцефалографічних вимірювань розрізняють кілька фаз сну. Особливе і психологічно важливе значення мають швидкий сон, який пов'язаний зі сновидіннями, і повільно-хвильовий сон, який відповідає найглибшому сну, коли швидкість метаболізму та секреція стероїдів надниркових залоз найнижчі, а секреція гормону росту найвища (див. розд. 34). Більшість снодійних препаратів зменшують частку швидкого сну, хоча бензодіазепіни впливають на нього менше, ніж інші снодійні препарати, а золпідем найменше. Штучне переривання фази швидкого сну спричиняє дратівливість і занепокоєння, навіть якщо загальна тривалість сну не зменшується, а скорочення тривалості фаз швидкого сну компенсується появою феномену рикошету після завершення терапії. Подібний феномен рикошету спостерігається і в кінці періоду вживання бензодіазепінів або інших снодійних засобів. Бензодіазепіни значимо зменшують пропорційність повільно-хвильового сну, хоча на секрецію гормону росту це не впливає.

Снодійні препарати



- Препарати, які посилюють дію ГАМК на рецептори ГАМК_A (наприклад, бензодіазепіни, **золпідем**, **зопіклон**, **залеплон** і **клометіазол**), використовуються для індукції сну.
- Лікарські засоби з коротшим періодом напіввиведення в організмі знижують ймовірність «ефекту післядії» наступного ранку.
- Препарати з властивостями антагоністів рецепторів H₁ індують седацію і сон.
- Також розроблені препарати з новими механізмами дії, наприклад агоністи мелатонінчутливих та антагоністи орексинчутливих рецепторів.

Рисунок 45.5 відображає поліпшення якості сну внаслідок застосування бензодіазепінів та її погіршення в кінці 32-тижневого періоду лікування при суб'єктивному оцінюванні. Примітно, що толерантність до об'єктивних терапевтичних ефектів, таких як зменшення часу засинання, розвивалася протягом декількох днів, однак це не відображалось при суб'єктивному оцінюванні.

Сьогодні бензодіазепіни рекомендуються лише для коротких курсів лікування безсоння. Толерантність до цих засобів зазвичай розвивається протягом 1–2 тиж. при постійному застосуванні, а припинення їх використання спричинює появу синдрому відміни у вигляді безсоння та абстиненції.

Клінічне застосування снодійних («снодійні таблетки»)



- Слід зазначити, що перед призначенням і використанням снодійних препаратів слід встановити причину безсоння. До загальних причин належать зловживання алкоголем або іншими речовинами (див. розд. 50), а також фізичні чи психічні розлади (особливо депресія).
- Трициклічні антидепресанти (розд. 48) спричиняють сонливість, тому можуть вбити двох зайців одним пострілом, якщо їх вживати на ніч пацієнтам із депресією та порушеннями сну.
- Оптимальне лікування хронічного безсоння часто полягає у зміні режиму (наприклад, збільшенні фізичної активності, неспанні протягом дня), а не застосуванні лікарських препаратів.
- Бензодіазепіни слід застосовувати лише короткочасно (< 4 тиж.) і тільки при тяжкій формі безсоння. Вони можуть бути корисними протягом декількох ночей, за наявності впливу тимчасових факторів, які спричиняють безсоння, таких як госпіталізація, шум реактивних двигунів чи майбутня процедура.
- До препаратів, які використовуються для лікування безсоння, належать:
 - бензодіазепіни (наприклад **темазепам**) та подібні до них за механізмом дії препарати (наприклад **золпідем**, **зопіклон**);
 - **хлоралгідрат** та **триклофос**, що раніше застосовувались у дітей, але їх використання є рідко виправданим;
 - седативні антигістамінні препарати (наприклад **прометазин**), які спричиняють сонливість (див. розд. 27), але менш придатні для лікування безсоння. Вони можуть погіршити працездатність наступного дня.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Ennaceur, A., Chazot, P.L., 2016. Preclinical animal anxiety research flaws and prejudices. *Pharmacol. Res. Perspect.* 4, e00223. (Цікава критика тваринних моделей тривоги.)
- Jacob, T.C., Michels, G., Silayeva, L., Haydonm, J., Succol, F., Moss, S.J., 2012. Benzodiazepine treatment induces subtype-specific changes in GABA_A receptor trafficking and decreases synaptic inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 18595–18600. (Останні дані про механізми розвитку толерантності до бензодіазепінів.)
- Lonergan, M.H., Olivera-Figueroa, L.A., Pitman, R.K., Brunet, A., 2013. Propranolol's effects on the consolidation and reconsolidation of long-term emotional memory in healthy participants: a meta-analysis. *J. Psychiatry Neurosci.* 38, 222–231. (Метааналіз низки праць, присвячених дослідженням здатності пропранололу нівелювати негативні спогади.)
- Murrough, J.W., Yaqubi, S., Sayed, S., Charney, D.S., 2015. Emerging drugs for the treatment of anxiety. *Expert Opin. Emerg. Drugs* 20, 393–406. (Огляд зосереджений на можливостях розробки нових методів лікування тривоги.)
- Ramos, A., 2008. Animal models of anxiety: do I need multiple tests? *Trends Pharmacol. Sci.* 29, 493–498. (У статті наголошується на потребі використання тваринних моделей у випробуванні анксиолітичних препаратів.)
- Skolnick, P., 2012. Anxiolytics: on a quest for the Holy Grail. *Trends Pharmacol. Sci.* 33, 611–620.
- Tan, K.R., Rudolph, U., Lüscher, C., 2011. Hooked on benzodiazepines: GABA_A receptor subtypes and addiction. *Trends Neurosci.* 34, 188–197. (В огляді є інформація про те, як різні субодиниці ГАМК_A-рецепторів опосередковують різні ефекти бензодіазепінів.)

Антипсихотичні лікарські засоби

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

У цьому розділі ми розглянемо шизофренію та лікарські засоби, які застосовують для її лікування. Розпочнемо з опису хвороби та відомостей про її патогенез, зокрема з різних нейрохімічних гіпотез та їх зв'язку з ефектами основних типів використовуваних або досліджуваних антипсихотичних лікарських засобів. Додаткову інформацію можна знайти у публікації: Gross and Geyer (2012).

ВСТУП

До психотичних хвороб належать різні розлади, але антипсихотичними лікарськими засобами (раніше відомими як *нейролептики*, *антишизофренічні лікарські засоби* або «*великі транквілізатори*») зазвичай називають ті препарати, які використовують для лікування шизофренії, одного з найпоширеніших і найтяжчих психічних захворювань. Ці лікарські засоби застосовують і для лікування манії (розд. 48) та інших гострих поведінкових порушень. Фармакологічно більшість таких препаратів є антагоністами дофамінових рецепторів, хоча багато з них також діють на інші мішені, особливо на рецептори серотоніну (5-HT), що може сприяти їх клінічній ефективності. Наявні лікарські засоби мають багато недоліків з огляду на їхню ефективність та побічні дії. Поступове поліпшення ситуації було досягнуто завдяки появі нових препаратів, але радикально нові підходи вимагають кращого розуміння причин та фундаментальних механізмів захворювання, які досі вивчено недостатньо¹.

ПРИРОДА ШИЗОФРЕНІЇ

Шизофренія² (див.: Stahl, 2008) уражує близько 1 % населення. Це одна з найтяжчих форм пси-

¹ Дослідження шизофренії на кілька років відстають від вивчення хвороби Альцгеймера (розд. 41), розуміння патогенезу якої швидко прогресувало і було визначено перспективні мішені медикаментозної терапії. Водночас ліки від хвороби Альцгеймера поки що недостатньо ефективні, тоді як сучасні антипсихотичні засоби приносять велику користь, хоча мало відомо, як вони працюють.

² Шизофренія – це стан, коли у пацієнта виявляються симптоми психозу (наприклад, марення, галюцинації та дезорганізована поведінка). Психотичні епізоди також можуть виникати в результаті приймання певних лікарських засобів (див. розд. 49); як несприятливий ефект медикаментозного лікування – наприклад, індуковані стероїдами психози; або при таких розладах, як манія, депресія (див. розд. 48) та хвороба Альцгеймера (див. розд. 41).

хічних захворювань, оскільки уражує молодих людей, часто є хронічною та здебільшого спричиняє інвалідність³. Велике значення в її етіології має спадковість, що свідчить про фундаментальний біологічний розлад. Основні клінічні прояви цього захворювання такі:

Позитивні симптоми

- марення (часто параноїдальне за своєю суттю);
- галюцинації (часто у формі голосів, звернення яких можуть бути заохочувальними);
- розлад мислення (зокрема «скачка ідей», манія величч, спотворені речення та висновки, що суперечать здоровому глузду);
- аномальна дезорганізована поведінка (наприклад, стереотипні рухи, дезорієнтація та іноді агресивна поведінка);
- кататонія (може бути очевидною, наприклад нерухомість або безцільна рухова активність).

Негативні симптоми

- відмова від соціальних контактів;
- збіднення емоційних реакцій;
- ангедонія (неспроможність відчувати задоволення);
- небажання виконувати повсякденні завдання.

Когнітивні функції

- дефіцит когнітивних функцій (наприклад, уваги, пам'яті).

Крім того, спостерігаються тривожність, почуття провини, депресія та самобичування, що призводять до спроб самогубства у 50 % випадків, близько 10 % з яких є успішними. Клінічний фенотип сильно варіює, особливо щодо балансу між позитивними й негативними симптомами, і в окремих випадках це може впливати на ефективність антипсихотичних лікарських засобів. Шизофренія може проявитися різко, зазвичай у молодих людей з переважно позитивними симптомами, такими як галюцинації, марення та неконтрольована поведінка, або більш приховано у пацієнтів старшого віку – з такими негативними симптомами, як знижений настрій та соціальна замкненість. Останні випадки можуть бути вишуканішими, ніж ті, що мають яскраві прояви,

³ Детальну інформацію про те, як проявляється шизофренія, наведено у публікації: Kean (2009) Schizophrenia Bulletin 35, 1034–1036.

і прогноз для них зазвичай гірший. Когнітивні порушення можуть проявлятися ще до виникнення інших симптомів. Шизофренія може мати періоди рецидивів і ремісій або бути хронічною та прогресувати, особливо у випадках пізнішого початку. Хронічна шизофренія раніше була причиною тривалого перебування більшості пацієнтів у психіатричних лікарнях; закриття багатьох таких закладів у Великій Британії пояснює підвищену кількість вигнанців суспільства.

Характерною рисою шизофренії є порушення «вибірковості уваги». Здорова людина швидко пристосовується до подразників знайомого або непослідовного характеру і реагує лише на подразники, які є несподіваними або значущими, а здатність хворих на шизофренію розрізняти значущі й незначущі подразники порушена. Отже, цокання годинника може привернути таку саму увагу хворого, як і слова співрозмовника; випадкова думка, яку звичайна людина відкине як несуттєву, може стати для нього нездоланим імперативом.

ЕТИОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ ШИЗОФРЕНІЇ

ГЕНЕТИЧНІ ТА ЕКЗОГЕННІ ФАКТОРИ

Причини шизофренії залишаються нез'ясованими, але вони пов'язані з поєднанням генетичних та екзогенних факторів. Отже, за наявності в людини генетичної схильності до шизофренії для розвитку хвороби може знадобитися вплив факторів навколишнього середовища. Різні форми взаємодії «ген-середовище» розглянуто у праці: Ayhan et al. (2016).

Спадкова схильність до захворювання є сильною, але неповною. У родичів першого ступеня спорідненості ризик виникнення шизофренії становить близько 10 %, але навіть у монозиготних (однойіцевих) близнюків, один з яких хворий на шизофренію, ймовірність того, що постраждає й інший, буде лише близько 50 %, і це вказує на важливість факторів навколишнього середовища. Дослідження зв'язків з генетичними факторами виявили понад 100 генетичних ділянок (локусів), пов'язаних з ризиком розвитку шизофренії (див.: Ripke et al., 2014; Sekar et al., 2016). Наявний значний зв'язок між поліморфізмами окремих генів та ймовірністю виникнення в людини шизофренії, однак, схоже, немає жодного гена, вплив якого б домінував. Деякі гени, причетні до розвитку шизофренії, також пов'язані з біполярним розладом (див. розд. 48).

▼ Найвірогіднішим є зв'язок із генами, що контролюють розвиток нейронів, синаптичний зв'язок і глутаматергічну нейромедіацію. Це компонент комплементу 4А (C4A), нейрегулін, дисбіндин, DISC-1, TFC4 та NOTCH4. Збільшення експресії C4A приводить до посилення синаптичного прунінгу (процес елімінації синапсів, який відбувається у період між раннім дитинством та початком статевого дозрівання), і цим можна пояснити зменшену кількість синапсів у мозку пацієнтів із шизофренією. Трансгенні миші з недостатньою експресією ней-

регуліну-1, білка, що бере участь у регулюванні синаптичного розвитку і пластичності та контролює експресію NMDA-рецепторів, демонструють фенотип, що певним чином нагадує шизофренію у людей. Порушення функціонування NMDA-рецепторів додатково пов'язане генетичною асоціацією з генами D-амінокислотної оксидази (DAAO), ферменту, що відповідає за метаболізм D-серину, алостеричного модулятора NMDA-рецепторів (див. розд. 39) та активатора DAAO (G72). Дисбіндин знаходиться в доменах постсинаптичного ущільнення і може брати участь у прикріпленні рецепторів, у тому числі NMDA. DISC-1 (англ. disrupted in schizophrenia-1 – «порушений при шизофренії-1») – це білок, який асоціюється з білками цитоскелета і бере участь у міграції клітин, нейрогенезі та синаптичній пластичності. Генетичні популяційні дослідження дали змогу припустити, що NOTCH4, ген, який експресується у процесі розвитку, і TCF4, ген, також асоційований з розумовою відсталістю, тісно пов'язані зі схильністю до шизофренії, але їхню точну роль в етіології цієї хвороби ще не з'ясовано. Деякі з інших запропонованих генів-кандидатів (наприклад, гени моноаміноксидази А [MAO-A], тирозингідроксилази та дофамінового D₂-рецептора) беруть участь у моноамінергічній передачі у центральній нервовій системі. Однак нині є підстави вважати, що шизофренія, ймовірно, може бути наслідком аномальної глутаматергічної передачі, зокрема зниження функції NMDA-рецепторів (див. с. 136).

Деякі впливи навколишнього середовища на ранніх етапах розвитку, особливо вірусні інфекції у матері, визнано факторами, які сприяють виникненню захворювання. Ці та інші дані свідчать про те, що шизофренія пов'язана з порушенням нервово-психічної сфери, уражує переважно кору головного мозку і виникає в перші кілька місяців пренатального розвитку. Цю думку підтверджують методи візуалізації мозку, що демонструють кортикальну атрофію, яка з часом може посилюватися і корелює з прогресуванням розладу (van Haren et al., 2007). Дослідження мозку після смерті хворих показують неправильне розміщення нейронів кори з аномальною морфологією. Інші фактори навколишнього середовища, зокрема споживання канабісу в підлітковому й ранньому дорослому віці (див. розд. 20 і 49), також можуть сприяти проявам шизофренії.

НЕЙРОАНАТОМІЧНІ ТА НЕЙРОХІМІЧНІ ОСНОВИ ШИЗОФРЕНІЇ

Різні симптоми шизофренії виникають унаслідок порушень у певних нейронних ланцюгах. Зміни мезолімбічного шляху (нейронна проєкція з вентрального покривного поля (англ. ventral tegmentum area, VTA) до прилеглого ядра, мигдалини та гіпокампа) пов'язані з позитивними симптомами, тоді як негативні симптоми асоціюються зі змінами у префронтальній корі головного мозку, що отримує вхідний імпульс від VTA через мезокортикальний шлях, який проєктується на прилегле ядро і смугасте тіло.

Основними нейромедіаторами, що, як вважають, беруть участь у патогенезі шизофренії, є дофамін та глутамат.

Дофамін

Оригінальну дофамінову теорію шизофренії на основі непрямих фармакологічних доказів у людей та піддослідних тварин запропонував

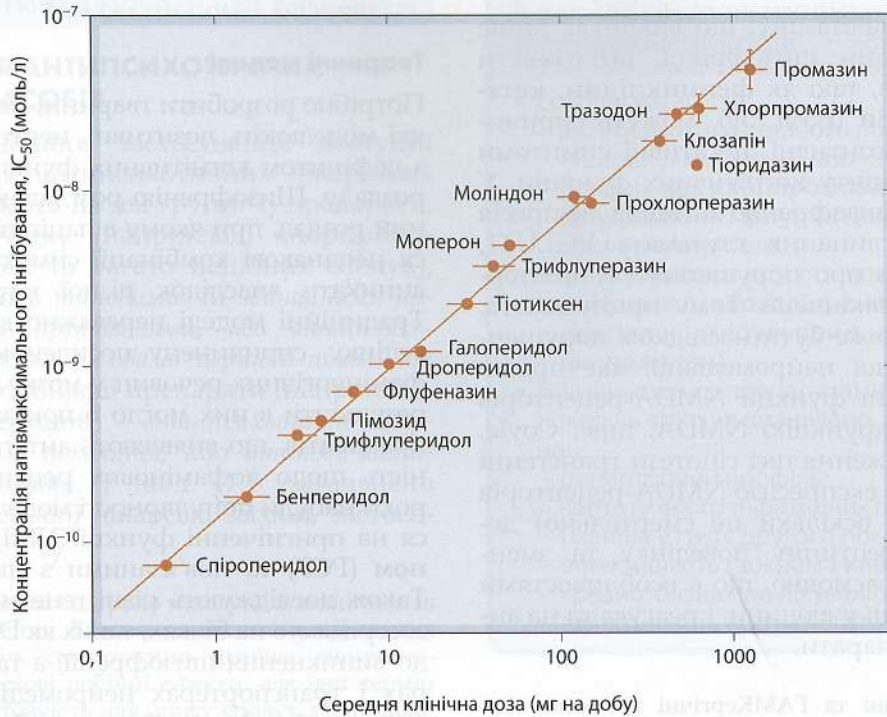


Рис. 47.1 Кореляція між клінічною ефективністю антипсихотичних лікарських засобів та їх спорідненістю до дофамінових D_2 -рецепторів. Клінічну ефективність виражають як денну дозу, застосовувану при лікуванні шизофренії, а зв'язувальну активність – як концентрацію, необхідну для 50 % інгібування зв'язування галоперидолу. (Узято з: Seeman, P. et al., 1976. Nature 361, 717)

А. Карлсон (Carlson), за що у 2000 р. отримав Нобелівську премію. Було показано, що **амфетамін** вивільняє дофамін і може спричинити у людини поведінковий синдром, який нагадує гострий епізод шизофренії. Галюцинації також є побічним ефектом леводопи та дофаміну, застосовуваних при хворобі Паркінсона (див. розд. 41). У тварин вивільнення дофаміну спричиняє специфічний шаблон стереотипної поведінки, що нагадує повторювану поведінку, яку іноді спостерігають у хворих на шизофренію. Потужні агоністи D_2 -рецепторів, зокрема **бромокритин**, спричиняють подібні ефекти у тварин, а такі препарати, як амфетамін, посилюють симптоми у хворих на шизофренію. Крім того, антагоністи дофаміну й лікарські засоби, що блокують накопичення нейронального дофаміну (наприклад **резерпін**), ефективні для контролю позитивних симптомів шизофренії та для запобігання індукованих амфетаміном змін поведінки.

▼ Нині вважають, що позитивні симптоми шизофренії є наслідком *надмірної активності* в мезолімбічному дофамінергічному шляху, який активує D_2 -рецептори (детальніший опис дофамінових шляхів у мозку див. у розд. 40), тоді як негативні симптоми можуть бути результатом *зниження активності* в мезокортикальному дофамінергічному шляху, де переважають D_1 -рецептори. Схоже, що інші дофамінергічні шляхи в головному мозку (наприклад, нігостриальний та туберогіпофізарний (тубероінфундибулярний); див. розд. 40) при шизофренії функціонують нормально.

Найважлива сильна кореляція між силою впливу антипсихотичних лікарських засобів на зменшення позитивних симптомів та активністю у блокуванні D_2 -рецепторів (рис. 47.1), а візуалізаційні дослідження рецепторів показали, що антипсихотики клінічно ефективні тоді, коли окупація D_2 -рецепторів сягає близько 80 %⁴. До того ж під час візуалізаційних досліджень мозку встановлено, що в смугастому тілі хворих на шизофренію відбувається підвищений синтез і вивільнення дофаміну (Laruelle et al., 1999). Подібні зміни також було виявлено у найближчих родичів, не хворих на шизофренію, тобто це може свідчити про схильність до шизофренії, а не про прояв симптомів. Ін'єкція амфетаміну спричиняла вивільнення дофаміну, яке у пацієнтів із шизофренією було удвічі й більше разів вищим порівняно з контрольною групою. Ефект був найкращим у пацієнтів із шизофренією під час гострих нападів і не спостерігався під час спонтанних ремісій – це чітко доводить зв'язок вивільнення дофаміну з симптоматикою.

У деяких дослідженнях повідомляли про збільшення щільності дофамінових рецепторів при шизофренії, але інтерпретацію цього ускладнює той факт, що, як відомо, хронічне лікування антипсихотичними препаратами збільшує експресію рецепторів дофаміну.

Отже, під час терапії дофамінергічну передачу бажано *пригнічувати* в лімбічній системі, але *посилювати* в префронтальній корі (далі розглянуто, як цього можна досягти).

⁴ Проте із цього простого правила є винятки. Третина хворих на шизофренію не реагують навіть тоді, коли блокада D_2 -рецепторів перевищує 90 %, а клозапін (див. табл. 47.1) може бути ефективним за значно нижчих рівнів блокади.

Глутамат

На відміну від амфетаміну, що викликає лише позитивні симптоми шизофренії, антагоністи NMDA-рецепторів, такі як **фенциклідин**, **кетамін** та **дизоцилпін** (розд. 39), можуть спричинити у людини позитивні, негативні симптоми та симптоми дефіциту когнітивних функцій. У мозку хворих на шизофренію знижена експресія транспортера поглинання глутамату VGLUT1, що може свідчити про порушення глутаматергічних нервових закінчень. Тому припускають, що шизофренія може бути наслідком порушення глутаматергічної нейромедіації, яке проявляється у зниженні функції NMDA-рецепторів (гіпотеза про гіпофункцію NMDA; див.: Coyle, 2017). На підтвердження цієї гіпотези трансгенні миші зі зниженою експресією NMDA-рецепторів (не ліквідованою, оскільки це смертельно) демонстрували стереотипну поведінку та зменшену соціальну взаємодію, що є особливостями проявів шизофренії у людини, і реагували на антипсихотичні препарати.

▼ Глутаматергічні та ГАМКергічні нейрони відіграють комплексну роль у контролі рівня активності нейронних шляхів, асоційованих із шизофренією. Вважають, що гіпофункція NMDA-рецепторів *знижує* рівень активності в мезокортикальних дофамінергічних нейронах. Це приводить до зменшення вивільнення дофаміну в префронтальній корі головного мозку і, таким чином, може спричинити негативні симптоми шизофренії. Гіпофункція NMDA-рецепторів у корі може впливати на ГАМКергічні інтернейрони та змінювати процесинг у корі, спричиняючи когнітивні порушення. Крім того, гіпофункція NMDA-рецепторів на ГАМКергічних нейронах зменшила б гальмування збудливого кортикального вхідного імпульсу до VTA і, отже, *посилила б* активність у мезолімбічному дофамінергічному шляху. Таким чином, гіпофункція NMDA-рецепторів може спричинити посилене вивільнення дофаміну в лімбічних ділянках, таких як прилегле ядро, що призводить до появи позитивних симптомів.

З огляду на наявність доказів того, що симптоми шизофренії можуть бути зумовлені зниженням функції NMDA-рецепторів, розробляють нові препарати для посилення функції NMDA-рецепторів, але не до рівня нейротоксичності (див. розд. 41), наприклад шляхом активації агоністом сприятливого гліцинового сайту на NMDA-рецепторі (див. розд. 39) або підвищення рівня позаклітинного гліцину через інгібування транспортера GlyT1. Однак під час клінічних випробувань **бітопертин**, інгібітор GlyT1, не виявив ефективність як антипсихотичний препарат.

Іншими глутаматними шляхами, що, як вважають, зумовлюють розвиток шизофренії, є кортикостріальні, таламокортикальні, кортикоталамічні та кортикомозкові стовбурові шляхи. Таламус зазвичай функціонує як сенсорний фільтр для обмеження надходження непотрібних сенсорних сигналів у кору. Порушення нормальної сигналізації до таламуса, наприклад у результаті зменшення глутаматергічної або ГАМКергічної передачі, вимикає функцію «сенсорних воріт», унаслідок чого інформація без обмежень потрапляє в кору. Роль таламуса в шизофренії розглянуто у праці: Pergola et al. (2015).

Сподіваємось, що повніше розуміння змін у функціонуванні глутаматних шляхів при шизофренії

приведе до розробки нових, удосконалених антипсихотичних лікарських засобів.

Тваринні моделі

Потрібно розробити тваринні моделі шизофренії, які моделюють позитивні, негативні та пов'язані з дефіцитом когнітивних функцій прояви цього розладу. Шизофренію розглядають як гетерогенний розлад, при якому в пацієнтів спостерігаються неоднакові комбінації симптомів, які можуть виникати внаслідок різної патології нейронів. Традиційні моделі переважно відображають поведінку, спричинену посиленою передачею дофамінергічних речовин у мозку. Отже, позитивні результати в них могло б показати застосування препаратів, що виявляють антагоністичну активність щодо дофамінових рецепторів. В останні роки набули популярності моделі, що ґрунтуються на пригніченні функції NMDA **фенциклідином** (PCP) та пов'язаними з ним препаратами. Також досліджують різні генетичні моделі. Вони зосереджені на білках, таких як DISC-1, причетних до виникнення шизофренії, а також на рецепторах і транспортерах нейромедіаторів, таких як глутамат і дофамін. Однак, як було описано раніше, генетична основа шизофренії багатофакторна, і фактори навколишнього середовища також важливі. Таким чином, мутація одного гена може дати обмежену кількість інформації. Моделей симптомів дефіциту когнітивних функцій та негативних симптомів немає, і їх розроблення є основною проблемою, яка потребує кращого розуміння патофізіологічних процесів, що лежать в основі різних симптомів. Детальніше про розроблення нових тваринних моделей шизофренії див. у працях: Pratt et al. (2012), Sigurdsson (2015).

Природа шизофренії



- Психотичне захворювання, що характеризується маренням, галюцинаціями й розладом мислення (позитивні симптоми), відмовою від соціальних контактів та збідненням емоційних реакцій (негативні симптоми) і порушеннями когнітивних функцій.
- Гострі епізоди (виявляються переважно позитивними симптомами) часто повторюються і можуть перерости в хронічну шизофренію з переважно негативними симптомами.
- Захворювання спостерігається у близько 1 % населення, доведено значущість спадковості. Дослідження генетичних зв'язків свідчать про роль декількох генів, а не одного «гена шизофренії».
- Фармакологічні дані зазвичай вказують на дисрегуляцію дофаміну та узгоджуються з гіпотезами про недостатню активність глутамату, що підтверджено біохімічними даними, клінічною ефективністю та візуалізаційними дослідженнями.

АНТИПСИХОТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИПСИХОТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Нині для клінічного застосування доступні понад 80 різних антипсихотичних лікарських засобів. Їх поділяють на дві групи: 1) препарати, розроблені спочатку (наприклад, **хлорпромазин, галоперидол** та багато подібних сполук), їх часто називають *типовими* чи *звичайними антипсихотичними препаратами*, або *антипсихотичними лікарськими засобами першого покоління*; 2) нещодавно розроблені препарати (наприклад, **клозапін, рисперидон**) – *антипсихотичні лікарські засоби другого покоління*, або *атипові антипсихотичні препарати*. У табл. 47.1 узагальнено відомості про основні лікарські засоби, застосовувані клінічно⁵.

▼ Термін «атипові» широко вживали, але він не мав чіткого визначення. Власне, мається на увазі низька здатність сполук, синтезованих пізніше, спричинити небажані рухові побічні ефекти, але цей термін також використовують для опису сполук з фармакологічним профілем, відмінним від сполук першого покоління. Проте на практиці ним часто послуговуються для того, щоб відрізнити велику групу подібних антагоністів дофаміну першого покоління від різноманітної групи пізніше створених сполук.

Терапевтичну активність першого препарату – **хлорпромазину** – у хворих на шизофренію було виявлено завдяки спостереженням французького хірурга А. Лаборі (Laborit) в 1947 р. Він протестував здатність різних речовин, зокрема й **прометазину**, полегшувати ознаки стресу в пацієнтів, яким зробили операцію, і дійшов висновку, що прометазин чинить заспокійливу дію, яка відрізняється від простої седатії. Завдяки зміні структури фенотіазину було отримано хлорпромазин, антипсихотичний ефект якого в людини за ініціативою Лаборі продемонстрували Ж. Деле (Delay) та П. Денікер (Deniker) у 1953 р. Цей препарат був унікальним для контролю симптомів у пацієнтів із психотичними розладами. Клінічну ефективність фенотіазинів виявили задовго до того, як став зрозумілим механізм їхньої дії.

Фармакологічні дослідження показали, що фенотіазини, антипсихотичні засоби першого покоління, блокують дуже багато різних медіаторів, зокрема гістамін, катехоламіни, ацетилхолін та 5-НТ, і така множинність дій зумовила появу торгової назви «Ларгактил» для хлорпромазину. Тепер зрозуміло (див. рис. 47.1), що антагонізм щодо дофаміну є головною детермінантою антипсихотичної дії.

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ШИЗОФРЕНІЇ

Клінічну ефективність антипсихотичних лікарських засобів, яка дає змогу хворим на шизофренію

⁵ У Вікіпедії (https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_antipsychotics) наведено перелік антипсихотичних препаратів, що містить не менш як 49 лікарських засобів першого покоління та 32 – другого, схвалених для клінічного використання. Попри величезні інвестиції в ці препарати з боку фармацевтичної промисловості та дуже значну кількість таких сполук, їхня клінічна користь не значна.

Класифікація антипсихотичних лікарських засобів



- Головні категорії
 - антипсихотики першого покоління – «типові», «класичні», або «звичайні» (наприклад, **хлорпромазин, галоперидол, флуфеназин, флупентиксол, зуклопентиксол**);
 - антипсихотики другого покоління – «атипові» (наприклад, **клозапін, рисперидон, кветіапін, амисульприд, арипіпразол, зипразидон**).
- Відмінність між препаратами першого і другого покоління чітко не визначено, але спирається на:
 - рецепторний профіль;
 - частоту екстрапірамідних побічних ефектів (менша у групі другого покоління);
 - ефективність (зокрема **клозапіну**) у групі «резистентних до лікування»;
 - ефективність проти негативних симптомів.

нію вести більш нормальний спосіб життя, було продемонстровано під час багатьох клінічних досліджень (див.: Leucht et al., 2013). У 1950–1960-х роках кількість пацієнтів (переважно із хронічною шизофренією) у стаціонарах психіатричних лікарень різко скоротилась. Важливими факторами цього стало впровадження антипсихотичних препаратів, а також зміна суспільного та професійного ставлення до госпіталізації психічно хворих.

Антипсихотичні лікарські засоби мають серйозні недоліки, зокрема:

- Не всі хворі на шизофренію реагують на медикаментозну терапію. **Клозапін** рекомендовано призначати пацієнтам, резистентним до інших антипсихотичних лікарських засобів. 30 % пацієнтів, які не реагують на медикаментозну терапію, вважаються «резистентними до лікування» і становлять основну терапевтичну проблему. Причина, чому одні пацієнти реагують, а інші не реагують на лікування, наразі не відома, хоча є деякі докази (не остаточні), що тут може бути задіяно поліморфізм у межах родини рецепторів дофаміну та 5-НТ.
- Препарати ефективно контролюють позитивні симптоми (розлад думок, галюцинації, марення тощо), але більшість з них не полегшують негативні симптоми (емоційне збіднення, соціальну ізоляцію) та порушення когнітивних функцій.
- Викликають низку побічних ефектів, у тому числі екстрапірамідні рухові, ендокринні й седативні (див. табл. 47.1), які можуть бути серйозними та обмежувати схильність пацієнта лікуватися.
- Можуть спричинити небажані кардіальні (проаритмічні) ефекти (див. розд. 22).

Таблиця 47.1 Характеристики деяких основних антипсихотичних лікарських засобів

Лікарський засіб	Спорідненість до рецепторів						Головні побічні ефекти				Примітки
	D ₁	D ₂	α ₁	H ₁	mACh	5-HT _{2A}	ЕПС	Сед.	Гіпот.	Інші	
Хлорпромазин	++	++	+++	+++	++	+++	++	+++	++	Підвищує рівень пролактину (гінекомастія)	Клас фенотіазинів
										Гіпотермія	Перфеназин та прохлорперазин мають подібну дію. Флуфеназин, трифлуоперазин мають подібну дію, але:
										• не спричиняють жовтяницю;	
										• меншою мірою зумовлюють гіпотензію;	
										• спричиняють більше ЕПС	
											Флуфеназин доступний у депо-формі
											Перициазин спричиняє менше ЕПС, ймовірно, завдяки його дії як антагоніста мускаринчутливих холінорецепторів. Піпотіазин відмінено
Галоперидол	++	+++	++	+	-	++	+++	-	+	Як у хлорпромазину, але не спричиняє жовтяниці	Клас бутирофенонів
										Менше антихолінергічних побічних ефектів	Антипсихотичний препарат широкого застосування
											Сильна тенденція до ЕПС
											Доступний у депо-формі
Флупентиксол	+++	+++		+++	-	+	++	+	+	Підвищує рівень пролактину (гінекомастія)	Клас тіоксантенів
										Неспокій	Зуклопентиксол має подібну дію
											Доступний у депо-формі
Амісульприд	-	++	-	-	-	-	+	+	-	Підвищує рівень пролактину (гінекомастія)	Клас бензамідів (входить сульпірид)
											Селективний антагоніст D ₂ /D ₃
											Погано абсорбується
											Амісульприд і пімозид (тривалої дії) подібні
Клозапін	+	+	+++	++++	++	+++	-	++	++	Ризик агранулоцитозу (~1%): потрібен регулярний аналіз крові	Клас бензодіазепинів
										Судоми	Немає ЕПС (перший антипсихотик другого покоління)

Таблиця 47.1 Характеристики деяких основних антипсихотичних лікарських засобів – продовження

Лікарський засіб	Спорідненість до рецепторів						Головні побічні ефекти				Примітки	
	D ₁	D ₂	α ₁	H ₁	mACh	5-HT _{2A}	ЕПС	Сед.	Гіпот.	Інші		
Клозапін (продовження)											Слиноотеча	Ефективний у пацієнтів, «резистентних до лікування», та зменшує частоту самогубств
											Антихолінергічні побічні ефекти	Ефективний проти негативних та позитивних симптомів
											Збільшення маси тіла	Оланзапін є менш седативним, без ризику агранулоцитозу, але його ефективність у пацієнтів, «резистентних до лікування», є сумнівною
											Збільшення маси тіла	Звичайний ризик ЕПС
Рисперидон	+	+++	+++	++	-	++++ (3A?)	+	++	++		ЕПС при високих дозах	? Ефективний проти негативних симптомів
											Гіпотензія	Потентний щодо D ₄ -рецепторів
												Доступний у депо-формі
												Паліперидон є метаболітом рисперидону
Кветіапін	+	+	+++	+++	+	+	-	++	++		Тахікардія	Низька частота ЕПС
											Сонливість	Не збільшується секреція пролактину
											Сухість у роті	Частковий агоніст 5-HT _{1A}
											Закреп	Короткої дії (період напіввиведення у плазмі ~6 год)
Арипіпразол	+	++++ (4A)	++	++	-	+++	-	+	-	-	Збільшення маси тіла	Тривалої дії (період напіввиведення у плазмі ~3 дні)
												Незвичайний характер часткового агоніста D ₂ може пояснювати невелику кількість побічних ефектів
												Також частковий агоніст 5HT _{1A}
												Не впливає на секрецію пролактину
												Не збільшується маса тіла
												Доступний у депо-формі
												Брексипразол також може бути ефективним при лікуванні депресії

Таблиця 47.1 Характеристики деяких основних антипсихотичних лікарських засобів – продовження

Лікарський засіб	Спорідненість до рецепторів						Головні побічні ефекти				Примітки	
	D ₁	D ₂	α ₁	H ₁	mACh	5-HT _{2A}	ЕПС	Сед.	Гіпот.	Інші		
											Втома	Низька частота ЕПС
											Нудота	Не збільшується маса тіла
												Луразидон має подібну дію
Зипразидон	++	+++	+++	++	-	++++	+	-	+			? Ефективний проти негативних симптомів

+ – рКі 5–7; ++ – рКі 7–8; +++ – рКі 8–9; ++++ – рКі > 9; 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} – рецептори 5-гідрокситриптаміну типів 1A та 2A; α₁ – α₁-адренорецептори; D₁, D₂, D₃, D₄ – рецептори дофаміну типів 1, 2, 3 і 4 відповідно; ЕПС – екстрапірамідні побічні симптоми; H₁ – рецептор гістаміну типу 1; Гіпот. – гіпотензія; ЗА – зворотний агоніст; mACh – мускаринчутливий холіно-рецептор; ЧА – частковий агоніст; Сед. – седация.

(Таблиця базується на даних, що містяться в: Guide to Pharmacology (<http://www.guidetopharmacology.org/>) та NIMH Psychoactive Drug Screening (<http://pdsp.med.unc.edu/>). Де це можливо, наведено дані, отримані щодо рецепторів людини)

Вважалося, що антипсихотичні лікарські засоби другого покоління певною мірою долають ці недоліки. Однак метааналіз (Leucht et al., 2013) засвідчив, що лише деякі з досліджених антипсихотиків другого покоління показали кращу загальну ефективність. Потрібно розробляти нові методи лікування. Різне припинення приймання антипсихотичних лікарських засобів може призвести до швидкого початку психотичного епізоду, відмінного від основної хвороби.

ІНШЕ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИПСИХОТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Загальною властивістю лікарських засобів центральної дії є те, що, хоча спочатку їх було розроблено для лікування одного розладу ЦНС, згодом з'ясувалося, що вони також ефективні при лікуванні інших розладів. Це стосується й антипсихотичних препаратів, які нині використовують для лікування низки порушень, зокрема:

- біполярного розладу, манії та депресії (див. розд. 48);
- психомоторного збудження та сильного занепокоєння (хлорпромазин і галоперидол);
- збудження та неспокою в осіб похилого віку (рисперидон), в цьому випадку їхня ефективність досить суперечлива;
- психозу, пов'язаного з хворобою Паркінсона (пимавансерин) (див. розд. 41);
- неспокою та болю при паліативній допомозі (левомепромазин);
- нудоти та блювання (наприклад, хлорпромазин і галоперидол), що відображає антагонізм щодо дофамінових, мускаринчутливих, гістамінових та, можливо, 5-HT-рецепторів;
- рухових тиків та стійкої гикавки (хлорпромазин і галоперидол);

- асоціальної сексуальної поведінки (бенперидол);
- мимовільних рухів, зумовлених хворобою Гантінгтона (переважно галоперидол; див. розд. 41).

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

РЕЦЕПТОРИ ДОФАМІНУ

Класифікацію рецепторів дофаміну в центральній нервовій системі розглянуто в розд. 40 (див. табл. 40.1). Виокремлюють п'ять підтипів рецепторів, об'єднаних у два функціональні класи: тип D₁, до якого належать D₁ і D₅, і тип D₂, що охоплює D₂, D₃ і D₄. Свої терапевтичні ефекти антипсихотичні лікарські засоби виявляють переважно через блокаду D₂-рецепторів⁶. Як уже зазначалося, для досягнення антипсихотичних ефектів потрібне блокування близько 80 % D₂-рецепторів. Сполуки першого покоління мають певну перевагу щодо D₂-рецепторів перед D₁-рецепторами, тоді як деякі з атипичних нейролептиків (наприклад, сульпірид, амисульприд) високоселективні щодо D₂-рецепторів. Застосування антагоністів D₂-рецепторів, які швидко дисоціюють із рецептором (наприклад, кветіапін), та часткових агоністів D₂-рецепторів (наприклад, арипіпразол) було запропоновано з метою зменшення екстрапірамідних побічних ефектів (див. с. 142). Каріпразин, новий антипсихотичний препарат, є частковим агоністом D₂- і

⁶ D₄-рецептор привернув увагу завдяки високому ступеню генетичного поліморфізму, виявленого в людей, а також тому, що деякі новіші антипсихотичні лікарські засоби (наприклад, клозапін) мають високу спорідненість до цього підтипу рецепторів. Однак специфічний антагоніст D₄-рецепторів виявився неефективним під час клінічних випробувань.

D₃-рецепторів з більшою спорідненістю до D₃, ніж до D₂.

Вважають, що антагонізм щодо D₂-рецепторів у мезолімбічному шляху полегшує позитивні симптоми шизофренії. На жаль, при системному введенні антипсихотичні лікарські засоби не розрізняють D₂-рецептори в окремих ділянках мозку, тому D₂-рецептори в інших мозкових шляхах також буде заблоковано. Антипсихотичні препарати спричиняють небажані рухові ефекти (блокуючи D₂-рецептори у нігостріальному шляху), посилюють секрецію пролактину (блокуючи D₂-рецептори в туберогіпофізарному шляху), зменшують задоволення (блокуючи D₂-рецептори у складовій мезолімбічного шляху, пов'язаній з «ефектом винагороди») і, можливо, навіть погіршують негативні симптоми шизофренії (блокуючи D₂-рецептори у префронтальній корі головного мозку, хоча вони переважно експресуються лише при низькій щільності D₁-рецепторів). Попри те, що всі антипсихотичні лікарські засоби блокують D₂-рецептори і, отже, теоретично мають зумовлювати всі ці небажані ефекти, деякі препарати виявляють додаткову фармакологічну активність (наприклад, антагонізм щодо mACh-рецепторів та антагонізм щодо 5-HT_{2A}-рецепторів), яка різною мірою зменшує небажані ефекти. Антагонізм щодо 5-HT_{2A}-рецепторів також може допомогти полегшити негативні симптоми шизофренії й порушення когнітивних функцій.

Вважалося, що терапевтична дія антипсихотичних лікарських засобів починається із запізненням, навіть попри те, що їхня дія із блокування дофамінових рецепторів миттєва. Однак цю думку було піддано сумніву (Carriq et al., 2005; Leucht et al., 2005). Досліди на тваринах показали, що постійне введення антипсихотичних лікарських засобів спричиняє компенсаторні зміни в мозку, наприклад зни-

ження активності дофамінергічних нейронів та проліферацію дофамінових рецепторів, що виявляється як збільшення зв'язування галоперидолу, з фармакологічною надчутливістю до дофаміну, що нагадує явище денерваційної надчутливості (розд. 13). Механізм(и) цих уповільнених ефектів вивчено недостатньо. Вони, найвірогідніше, сприятимуть розвитку небажаних *пізніх дискінезій*. Седативний ефект антипсихотичних лікарських засобів миттєвий, що дає змогу використовувати їх при гострих поведінкових порушеннях.

РЕЦЕПТОРИ 5-ГІДРОКСИТРИПТАМІНУ (СЕРОТОНІНУ)

Неодноразово було висловлено ідею, що дисфункція 5-НТ може спричинити шизофренію. Підставою для такої думки спочатку було те, що LSD, частковий агоніст 5-НТ_{2A}-рецепторів (див. розд. 16 і 49), зумовлює галюцинації. Здоровий глузд підказує, що 5-НТ не бере безпосередньої участі в патогенезі шизофренії. Однак фармакологічні впливи на активність 5-НТ-рецепторів у поєднанні з антагонізмом щодо D₂-рецепторів зумовили появу нових препаратів з поліпшеними терапевтичними профілями (див. табл. 47.1)⁷.

Існує дуже багато 5-НТ-рецепторів (див. розд. 16 і 40) з різними функціями в організмі. Для лікування шизофренії важливий саме 5-НТ_{2A}-рецептор і, меншою мірою, 5-НТ_{1A}-рецептор. 5-НТ_{2A}-рецептори є G_i/G_o-зв'язаними, і їх активація спричиняє нейронне гальмування (через зниження збудливості на тілі нейронів та зменшення вивільнення трансмітера на нервових закінченнях; див. розд. 40). Отже, у нігостріальному шляху 5-НТ_{2A}-рецептори контролюють вивільнення дофаміну. Препарати з властивостями антагоніста 5-НТ_{2A} (наприклад, **оланзапін** і **рисперидон**) посилюють вивільнення дофаміну в смугастому тілі, знижуючи інгібувальний ефект 5-НТ. Це зменшує екстрапірамідні побічні ефекти (див. далі). На противагу цьому, у мезолімбічному шляху, як вважають, об'єднані ефекти антагонізму щодо D₂ та 5-НТ_{2A} протидіють підвищеній активності дофаміну, яка породжує позитивні симптоми шизофренії. Крім того, посилюючи вивільнення дофаміну та глутамату в мезокортикальному шляху, антагонізм щодо 5-НТ_{2A}-рецепторів може зменшити негативні симптоми шизофренії (Stahl, 2008). **Примавансерин**, препарат, який нещодавно було впроваджено для лікування психозу, асоці-

Механізм дії антипсихотичних лікарських засобів

- Більшість антипсихотичних лікарських засобів є антагоністами або частковими агоністами дофамінових D₂-рецепторів, але також блокують багато інших рецепторів.
- Антипсихотична ефективність зазвичай пов'язана з дією на D₂-рецептори, але активність щодо інших рецепторів (наприклад, 5-НТ_{2A}-рецепторів та мускаринчутливих холінорецепторів) може зменшити екстрапірамідні побічні ефекти.
- Активність мускаринчутливих холінорецепторів, H₁- та α-рецепторів може визначати небажаний профіль побічних ефектів.
- Візуалізаційні дослідження показують, що для терапевтичного ефекту потрібна окупація приблизно 80 % D₂-рецепторів.

⁷ Антипсихотичні лікарські засоби першого покоління (наприклад хлорпромазин) діяли на різні рецептори, але також мали небажані побічні ефекти, що виникали внаслідок впливу на інші рецептори. Близьче до кінця ХХ ст. розробку лікарських засобів, і не лише антипсихотичних, було зосереджено переважно на створенні препаратів однієї дії з метою зменшення небажаних побічних ефектів. Цей підхід стимулював пошук селективних антагоністів D₄-рецепторів, які виявились неефективними. Нині очевидно, що препарати з обраною множинною дією (наприклад, комбінація антагонізму щодо D₂-рецепторів та антагонізму щодо 5-НТ_{2A}) можуть мати кращий терапевтичний профіль.

йованого з хворобою Паркінсона (див. розд. 41), і який може бути корисним доповненням до інших антипсихотичних лікарських засобів при лікуванні шизофренії, є зворотним агоністом 5-HT_{2A}-рецепторів і не виявляє активності щодо дофамінергічних рецепторів.

5-HT_{1A}-рецептори – це соматодендритні авторецептори, які інгібують вивільнення 5-HT (див. розд. 40). Антипсихотичні лікарські засоби, які є агоністами або частковими агоністами 5-HT_{1A}-рецепторів (наприклад **кветіапін**; див. табл. 47.1), можуть зменшувати вивільнення 5-HT, тим самим посилюючи вивільнення дофаміну в смугастому тілі та префронтальній корі.

Поняття 5-HT-рецепторів як мішеней для розробки нових антипсихотичних препаратів розглянуто нижче, в кінці цього розділу.

МУСКАРИНЧУТЛИВИ ХОЛІНОРЕЦЕПТОРИ

Відомо, що деякі фенотіазинові антипсихотичні лікарські засоби (наприклад **периціазин**) спричиняють менше екстрапірамідних побічних ефектів, ніж інші, і це, як вважалося, корелює з їхньою дією як антагоністів мускаринчутливих холінорецепторів. Крім того, властивості антагоністів мускаринчутливих холінорецепторів виявляють певні препарати другого покоління (наприклад оланзапін). Вважають, що у смугастому тілі дофамінергічні нервові закінчення іннервують холінергічні інтернейрони, які експресують гальмівні D₂-рецептори (Pisani et al., 2007). Припускають, що зазвичай наявний баланс між активацією D₂-рецептора та активацією мускаринчутливих холінорецепторів. Блокування антипсихотичним агентом D₂-рецепторів у смугастому тілі приведе до посиленого вивільнення ацетилхоліну на мускаринчутливих холінорецепторах, що спричиняє екстрапірамідні побічні ефекти. Цього не спостерігається, якщо антагоніст D₂-рецепторів також діє як антагоніст мускаринчутливих холінорецепторів. Підтримання балансу дофамін/ацетилхолін обґрунтовано використання антагоніста мускаринчутливих холінорецепторів **бензатропіну** для зменшення екстрапірамідних ефектів антипсихотичних лікарських засобів. Однак активність антагоніста мускаринчутливих холінорецепторів зумовлює такі побічні дії, як закріп, сухість у роті та затуманення зору.

НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ

ЕКСТРАПІРАМІДНІ РУХОВІ ПОРУШЕННЯ

Антипсихотичні лікарські засоби спричиняють два основні типи рухових порушень у людини – *гостру дистонію* та *пізню дискінезію*, які разом називають *екстрапірамідними побічними ефектами*. Усе це прямо чи опосередковано спричинено блокуванням D₂-рецепторів у нігостріальному шляху. Екстрапірамідні побічні ефекти є одним з основних недоліків антипсихотичних лікарських засобів першого покоління. Вважалося,

що препарати другого покоління менше здатні спричинити такі ефекти. Однак багаторічне дослідження результатів застосування оланзапіну, рисперидону, кветіапіну й **зипразидону** показало, що вони теж можуть спричинити екстрапірамідні побічні ефекти (див.: Lieberman & Stroup, 2011). І навіть арипіпразол, що є частковим агоністом D₂-рецепторів, виявляє таку небажану дію.

Гостра дистонія – це мимовільні рухи (непокій, м'язові спазми, стирчання язика, фіксований погляд вгору, спазм м'язів ший), що часто супроводжуються симптомами хвороби Паркінсона (розд. 41). Вони зазвичай виникають у перші кілька тижнів застосування препарату, із часом зменшуються і є оборотними після припинення лікування. Часові межі узгоджуються з блокуванням дофамінергічного нігостріального шляху. Супутнє блокування мускаринчутливих холінорецепторів та 5-HT_{2A}-рецепторів пом'якшує рухові ефекти антагоністів рецепторів дофаміну (див. раніше).

Пізня дискінезія (див.: Klawans et al., 1988) виникає через місяці або роки (тому «пізня») у 20–40 % пацієнтів, які отримували антипсихотичні лікарські засоби першого покоління, і є однією з основних проблем антипсихотичної терапії. Серйозність зазначеного ускладнення полягає в тому, що такий стан спричиняє інвалідизацію, часто є незворотним і погіршується після припинення антипсихотичної терапії та не піддається лікуванню. Цей синдром характеризується мимовільними рухами, часто обличчя та язика, а також тулуба й кінцівок, які можуть бути майже знерухомлені. Схожий вигляд має пацієнт після тривалого лікування хвороби Паркінсона **леводопю** (див. розд. 41). Частота проявів суттєво залежить від препарату, дози та віку (найчастіше спостерігається в пацієнтів старше 50 років).

▼ Щодо механізмів пізньої дискінезії є кілька теорій (див.: Casey, 1995). Одна з них пов'язує це з поступовим збільшенням кількості D₂-рецепторів у смугастому тілі, що менш помітно під час лікування антипсихотичними лікарськими засобами другого покоління порівняно із препаратами першого покоління. Згідно з іншою теорією, хронічне блокування дофамінових рецепторів посилює вивільнення катехоламіну та/або глутамату в смугастому тілі, що призводить до ексайтотоксичної нейродегенерації (розд. 41).

Препарати, які швидко дисоціюють від D₂-рецепторів (наприклад, клозапін, оланзапін), зумовлюють менш виражені екстрапірамідні побічні ефекти. Можливим поясненням цього (див.: Karup & Seeman, 2001) є те, що коли з'єднання дисоціює швидко, то короткий викид дофаміну може ефективно подолати блокаду шляхом конкуренції (див. розд. 2), а коли повільно – то реакція на наявність ендogenousного дофаміну потребує більше часу, і на практиці це не є конкурентоспроможним. Шкідливих рухових ефектів можна уникнути, якщо періодична окупація рецептора антагоністом зникає під час фізіологічних викидів дофаміну. У продовження цієї думки – ймовірно, невелика активація D₂-рецептора може бути корисною. Цього можна досягти, зокрема, препаратами, які, на відміну від простих антагоністів, є частковими

Рухові порушення, зумовлені антипсихотиками



- Основна проблема лікування антипсихотичними лікарськими засобами.
- Є два основні типи порушень:
 - гострі, оборотні дистонії та симптоми, подібні до хвороби Паркінсона (справді, антипсихотичні лікарські засоби зазвичай погіршують перебіг хвороби Паркінсона та блокують дію препаратів, використовуваних для лікування цього захворювання);
 - часто незворотна пізня дискінезія, що розвивається повільно.
- До гострих симптомів належать мимовільні рухи, тремор, ригідність, ймовірно, вони є прямим наслідком блокування нігростріальних рецепторів дофаміну.
- Пізня дискінезія полягає переважно у мимовільних рухах обличчя та кінцівок, що з'являються через місяці або роки лікування антипсихотиками. Це може бути пов'язано з проліферацією рецепторів дофаміну в смугастому тілі. Лікування, як правило, не ефективне.
- Захворюваність на гостру дистонію та пізню дискінезію менша при використанні нових антипсихотиків другого покоління, особливо низька – при застосуванні **клозапину, арипіпразолу й зотепіну**.

агоністами D₂-рецепторів (наприклад арипіпразол). Вважають, що часткові агоністи зменшують гіперактивацію D₂-рецепторів у мезолімбічному шляху, полегшуючи тим самим позитивні симптоми шизофренії, але забезпечують достатню стимуляцію D₂-рецепторів у мезокортикальному шляху, щоб запобігти негативним симптомам, а в нігростріальному шляху – знижуючи частоту екстрапірамідних побічних ефектів.

ЕНДОКРИННІ ЕФЕКТИ

Дофамін, який у серединному підвищенні виділяють нейрони туберогіпофізарного шляху (див. розд. 34 і 40), фізіологічно діє через D₂-рецептори, інгібуючи секрецію пролактину. Отже, блокування D₂-рецепторів антипсихотичними лікарськими засобами може збільшити концентрацію пролактину в плазмі крові (рис. 47.2), що призводить до набряків грудних залоз, болю та секреції молока (відомої як «галакторея») – може спостерігатися як у чоловіків, так і у жінок. Як видно з рис. 47.2, ефект зберігається під час постійного приймання антипсихотиків без будь-якого звикання. Також відомо про інші, менш виражені ендокринні зміни, зокрема зниження секреції гормону росту, але, на відміну від реакції пролактину, їх вважають клінічно відносно незначними. Завдяки своїй частковій агоністичній дії на D₂-рецептори арипіпразол, на противагу іншим антипсихотичним препаратам, зменшує секрецію пролактину.



Рис. 47.2 Вплив антипсихотичних лікарських засобів на секрецію пролактину у хворого на шизофренію. Коли денну дозу хлорпромазину було замінено депо-ін'єкцією флуфеназину, рівень пролактину у плазмі крові спочатку знизився через затримку абсорбції, а потім повернувся до високого значення. (Узято з: Meltzer, H.Y. et al., 1978. In: Lipton et al. (Eds). Psychopharmacology: A Generation in Progress. Raven Press, New York)

ІНШІ НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ

Більшість антипсихотичних лікарських засобів блокують різноманітні рецептори, зокрема холінорецептори (мускаринчутливі), гістаміну (H₁), норадреналіну (α) та 5-HT-рецептори (див. табл. 47.1). Це породжує широкий спектр побічних ефектів.

Завдяки блокуванню рецепторів дофаміну, мускаринчутливих холінорецепторів та α₁-рецепторів ці препарати можуть спричинити ставтеву дисфункцію – зниження лібідо і зниження збудження, а також труднощі з ерекцією та еякуляцією у чоловіків.

Сонливість і седативний ефект, які зазвичай зменшуються при подальшому використанні, спостерігаються при застосуванні багатьох антипсихотичних лікарських засобів. Антигістамінна (H₁) активність є властивістю деяких фенотіазинових антипсихотичних препаратів (наприклад, хлорпромазину й **метотримепразину**) та зумовлює їхні седативні й протиблювотні ефекти (див. розд. 31), але не їхню антипсихотичну дію. Хоча блокування мускаринчутливих холінорецепторів спричиняє різноманітні периферійні ефекти, зокрема затуманення зору та підвищення внутрішньоочного тиску, сухість у роті й очах, закрес та затримку сечі (див. розд. 14), проте це також може бути корисним щодо екстрапірамідних побічних ефектів (див. с. 142).

Блокування α -адренорецепторів спричиняє ортостатичну гіпотензію (див. розд. 15), але не є важливим для антипсихотичної дії.

Збільшення маси тіла є поширеним і неприємним побічним ефектом. Підвищений ризик виникнення діабету та серцево-судинних захворювань пов'язаний із застосуванням деяких антипсихотичних препаратів другого покоління. Ймовірно, ці ефекти зумовлені їхньою антагоністичною дією на H_1 , 5-HT-рецептори та мускаринчутливі холінорецептори.

Антипсихотичні лікарські засоби можуть продовжувати інтервал Q-T (див. розд. 22), спричиняючи серцеву аритмію та ризик раптової смерті (Jolly et al., 2009). Тому перед початком приймання антипсихотичних препаратів зазвичай рекомендують провести низку базових досліджень, зокрема визначення маси тіла, артеріального тиску, рівня глюкози у крові, та зробити електрокардіограму.

Можуть спостерігатися різні ідіосинкратичні реакції та реакції гіперчутливості, найважливішими з яких є такі:

- *Жовтяниця*, що виникає під впливом фенотіазинів першого покоління, таких як хлорпромазин. Зазвичай жовтяниця слабо виражена, пов'язана з підвищеною активністю лужної фосфатази в сироватці крові («обструктивного характеру») і швидко зникає, коли лікарський засіб припиняють вживати або замінюють хімічно не спорідненим антипсихотиком.

Небажані ефекти антипсихотичних лікарських засобів



- Важливі побічні ефекти, загальні для багатьох лікарських засобів:
 - рухові порушення (див. блок «*Рухові порушення, зумовлені антипсихотиками*»);
 - ендокринні порушення (збільшення вивільнення пролактину);
 - ці ефекти є результатом блокування рецепторів дофаміну.
- Седация, гіпотензія та збільшення маси тіла є загальними явищами.
- Обструктивна жовтяниця іноді виникає при застосуванні фенотіазинів.
- Інші побічні ефекти (сухість у роті, затуманення зору, гіпотензія тощо) зумовлені блокуванням інших рецепторів, особливо мускаринчутливих холінорецепторів та адренорецепторів.
- Деякі антипсихотичні препарати спричиняють агранулоцитоз як рідкісну й серйозну ідіосинкратичну реакцію. **Клозапін** часто призводить до лейкопенії, і його застосування потребує регулярного контролю.
- Антипсихотичний злоякісний синдром – рідкісна, але потенційно небезпечна ідіосинкратична реакція.

- *Лейкопенія та агранулоцитоз* спостерігаються рідко, виникають у перші кілька тижнів лікування, але потенційно є фатальними. Частота появи лейкопенії (зазвичай оборотної) становить менше 1 на 10 000 осіб для більшості антипсихотичних лікарських засобів, але є набагато вищою (1–2 %) при застосуванні клозапіну, тому його використання потребує регулярного аналізу крові. Цей ефект оборотний за умови припинення приймання препарату при перших ознаках лейкопенії або анемії. Оланзапін, ймовірно, позбавлений цього недоліку.
- *Уртикарні шкірні реакції* є частими, але зазвичай слабо вираженими. Також може спостерігатися надмірна чутливість до ультрафіолету.
- *Антипсихотичний злоякісний синдром* є рідкісним, але серйозним ускладненням, подібним до синдрому злоякісної гіпертермії, який спостерігається при застосуванні деяких анестетиків (див. розд. 42). Ригідність м'язів супроводжується швидким підвищенням температури тіла та порушенням свідомості. Це зазвичай оборотне ускладнення, але у 10–20 % випадків унаслідок ниркової або серцево-судинної недостатності настає смерть.

ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ АСПЕКТИ

Хлорпромазин, як і решта фенотіазинів, абсорбується по-різному після перорального прийому. На рис. 47.3 показано широкий діапазон варіацій пікової концентрації препарату в плазмі залежно від дози у 14 пацієнтів. Серед чотирьох пацієнтів, які отримували високі дози (6–8 мг/кг), пікові концентрації препарату у плазмі крові відрізнялися майже в 90 разів; у двох осіб спостерігалися виражені побічні ефекти, у одного пацієнта контроль симптомів був високим, а ще в одного – не помічено клінічної відповіді.

Взаємозв'язок між концентрацією в плазмі крові та клінічним ефектом антипсихотичних лікарських засобів дуже різний, і дозування їх слід часто корегувати методом спроб та помилок. Ситуацію ще більше ускладнює той факт, що принаймні 40 % хворих на шизофренію не приймають препарати так, як призначено. На щастя, гостра токсичність антипсихотичних лікарських засобів часто не значна, з огляду на непередбачуваність клінічної відповіді.

Період напіввиведення більшості антипсихотичних препаратів у плазмі становить 15–30 год, кліренс повністю залежить від печінкової біотрансформації комбінацією окисних та кон'югативних реакцій.

Більшість антипсихотичних лікарських засобів можна приймати перорально або в невідкладних ситуаціях вводити шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій. Багато препаратів доступні у формі з повільним вивільненням (депо), коли активний препарат етерифікується гептановою або декановою кислотою і розчиняється в олії. У разі введення

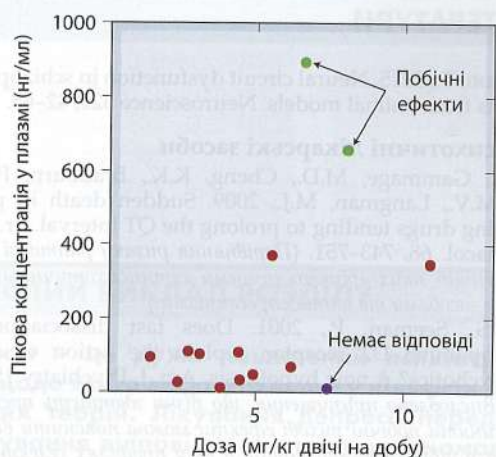


Рис. 47.3 Індивідуальні зміни співвідношення між дозою та концентрацією хлорпромазину в плазмі у групі хворих на шизофренію. (Дані взято з: Curry, S.H. et al., 1970. Arch. Gen. Psychiatry 22, 289)

шляхом внутрішньом'язової ін'єкції препарат діє протягом 2–4 тиж., але спочатку може спричинити гострі побічні ефекти. Ці лікарські засоби широко використовують для мінімізації проблем з комплаєнсом.

МАЙБУТНІЙ РОЗВИТОК

Для лікування дефіциту когнітивних функцій при шизофренії може бути корисним підсилювач когнітивних функцій **модафініл** (див. розд. 49).

Під час доклінічних і клінічних досліджень отримано обнадійливі результати щодо ефективності ортостеричних та алостеричних агоністів метаботропних рецепторів глутамату $mGluR_2$ та $mGluR_3$ (див. розд. 39) при лікуванні позитивних симптомів шизофренії. Активація пресинаптичних авторецепторів $mGluR_2$ та $mGluR_3$ парадоксально зменшує вивільнення глутамату, і це може привести до компенсаторного стимулювання NMDA-рецепторів, що може бути корисним. $mGluR_2$ -рецептори утворюють гетеромери з $5-HT_{2A}$ -рецепторами (див. розд. 3) зі зміненими внутрішньоклітинними сигнальними властивостями, і націленість на димер може визначити перспективи подальшої розробки препаратів. Агоністи постсинаптичних $mGluR_5$ -рецепторів можуть зменшити позитивні й негативні симптоми, а також покращити когнітивні функції. $mGluR_5$ -рецептори тісно пов'язані з NMDA-рецепторами, і активація $mGluR_5$ -рецептора може посилити функцію NMDA-рецептора за рахунок підвищення фосфорилювання останнього.

З-поміж дуже багатьох ефектів деяких сучасних антипсихотичних препаратів є властивості антагоністів $5-HT_6$ - та $5-HT_7$ -рецепторів; дослі-

Клінічне застосування антипсихотичних лікарських засобів

- **Поведінкові надзвичайні ситуації** (наприклад, у тяжких пацієнтів з низкою психопатологій, зокрема *манією*, *токсичним делірієм*, *шизофренією* тощо):
 - антипсихотичні лікарські засоби (наприклад, **хлорпромазин**, **галоперидол**, **оланзапін**, **рисперидон**) можуть швидко контролювати гіперактивні психотичні стани;
 - зверніть увагу, що внутрішньом'язова доза менша за пероральну дозу того самого препарату через пресистемний метаболізм.
- **Шизофренія**:
 - багатьох хворих на хронічну шизофренію лікують антипсихотичними лікарськими засобами першого покоління. Депо-ін'єкції (наприклад, **флупентиксолу деканоату**) можуть бути корисними для підтримувального лікування, коли дотримання перорального лікування є проблематичним;
 - **флупентиксол** має антидепресантні властивості, що відрізняються від його антипсихотичної дії;
 - нові антипсихотичні лікарські засоби (наприклад, **амісульприд**, **оланзапін**, **рисперидон**) застосовують у разі наявності екстрапірамідних симптомів або недостатнього контролю симптомів;
 - **клозапін** може спричинити *агранулоцитоз*, але виявляє надзвичайну ефективність проти «негативних» ознак шизофренії. Його вживання показано пацієнтам, стан яких залишається недостатньо контрольованим, незважаючи на попереднє використання двох або більше антипсихотичних лікарських засобів, з яких принаймні один є препаратом другого покоління. Аналіз крові протягом перших 18 тиж. лікування проводять щотижня, а потім рідше.

джуються більш специфічні антагоністи цих рецепторів; їхня здатність покращувати когнітивні функції суперечлива.

Також на різних стадіях вивчення перебувають інгібітори фосфодіестерази (PDE10), агоністи нікотинчутливих холінорецепторів α_7 , антагоністи H_3 -рецепторів гістаміну та антагоністи $5-HT_6$. Селективна агоністична дія на мускаринчутливі холінорецептори M_1 (ортостеричні або алостеричні) має значний потенціал посилення когнітивних функцій як при шизофренії, так і при хворобі Альцгеймера, але на сьогодні розроблення таких лікарських засобів ускладнено їхньою неселективністю щодо підтипів мускаринчутливих холінорецепторів (наприклад, **ксаномелін** є агоністом M_1 - і M_4 -рецепторів та антагоністом M_5 -рецепторів), що призводить до значних небажаних ефектів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Загальні аспекти

- Gross, G., Geyer, M.A., 2012. Current antipsychotics. *Handb. Exp. Pharmacology* 212, Springer Verlag. (Колективне видання, що містить окремі розділи про сучасні лікарські засоби.)
- Stahl, S.M., 2008. *Antipsychotics and Mood Stabilizers*, third ed. Cambridge University Press, New York. (Захоплюючий, проте детальний опис біології шизофренії та механізмів дії лікарських засобів, що використовуються для лікування цього розладу.)

Патогенез шизофренії

- Ayhan, Y., McFarland, R., Pletnikov, M.V., 2016. Animal models of gene-environment interaction in schizophrenia: a dimensional perspective. *Prog. Neurobiol.* 136, 1–27. (Хай вас не вводить в оману назва, ця праця містить великий масив інформації, отриманої під час досліджень ролі взаємодії спадкових та набутих факторів у розвитку шизофренії в людини.)
- Ripke, S., Neale, B.M., Corvin, A., et al., 2014. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511, 421–427. (Широке дослідження генетичної основи шизофренії в людини.)
- Sekar, A., Bialas, A.R., de Rivera, H., et al., 2016. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 530, 177–183. (Дослідження геномних асоціацій, що демонструє важливість компонента комплекменту 4 при шизофренії.)
- Pergola, G., Selvaggi, P., Trizio, S., et al., 2015. The role of the thalamus in schizophrenia from a neuroimaging perspective. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 54, 57–75.
- van Haren, N.E., Hulshoff Pol, H.E., Schnack, H.G., et al., 2007. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacology* 32, 2057–2066.

Дофамін, глутамат і серотонін

- Coyle, J.T., 2017. Schizophrenia: basic and clinical. *Adv. Neurobiol.* 15, 255–280. (Розглянуто важливість гіпофункції NMDA-рецепторів при шизофренії.)
- Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Gil, R., et al., 1999. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol. Psychiatry* 46, 56–72. (Перший прямий доказ того, що підвищена активність дофаміну є причиною симптомів шизофренії.)

Тваринні моделі

- Pratt, J., Winchester, C., Dawson, N., Morris, B., 2012. Advancing schizophrenia drug discovery: optimizing rodent models to bridge the translational gap. *Nat. Rev. Drug Discov.* 11, 560–579.

- Sigurdsson, T., 2015. Neural circuit dysfunction in schizophrenia: insights from animal models. *Neuroscience* 321, 42–65.

Антипсихотичні лікарські засоби

- Jolly, K., Gammage, M.D., Cheng, K.K., Bradburn, P., Banting, M.V., Langman, M.J., 2009. Sudden death in patients receiving drugs tending to prolong the QT interval. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 68, 743–751. (Порівняння ризику раптової смерті у пацієнтів, яких лікують різними антипсихотичними лікарськими засобами та антидепресантами.)
- Kapur, S., Seeman, P., 2001. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am. J. Psychiatry* 158, 360–369. (Висловлено припущення, що різну здатність препаратів спричинити побічні рухові ефекти можна пояснити відмінностями у швидкості дисоціації, а не у профілях селективності щодо рецепторів.)
- Kapur, S., Arenovich, T., Agid, O., et al., 2005. Evidence for onset of antipsychotic effects within the first 24 hours of treatment. *Am. J. Psychiatry* 162, 939–946.
- Leucht, S., Busch, R., Hamann, J., Kissling, W., Kane, J.M., 2005. Early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: a hypothesis tested, confirmed and extended. *Biol. Psychiatry* 57, 1543–1549.
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., et al., 2013. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 382, 951–962. (Метааналіз основних антипсихотичних лікарських засобів з вивченням їх ефективності та побічних ефектів.)

Екстрапірамідні побічні ефекти

- Casey, D.E., 1995. Tardive dyskinesia: pathophysiology. In: Bloom, F.E., Kupfer, D.J. (Eds.), *Psychopharmacology: A Fourth Generation of Progress*. Raven Press, New York.
- Klawans, H.L., Tanner, C.M., Goetz, C.G., 1988. Epidemiology and pathophysiology of tardive dyskinesias. *Adv. Neurol.* 49, 185–197.
- Lieberman, J.A., Stroup, T.S., 2011. The NIMH-CATIE Schizophrenia Study: what did we learn? *Am. J. Psychiatry* 68, 770–775. (Усебічний огляд ефективності та побічних ефектів антипсихотичних лікарських засобів.)
- Pisani, A., Bernardi, G., Ding, J., Surmeier, D.J., 2007. Re-emergence of striatal cholinergic interneurons in movement disorders. *Trends Neurosci.* 30, 545–553.