

ХЛОРПРОМАЗИН

1. Хлорпромазин.
2. Аминазин, Аминазин-Н.С., Паргактил.
3. Средства, влияющие на центральную нервную систему (Антипсихотические средства).
4. Обладает выраженным антипсихотическим, седативным, противорвотным, вазодилатирующим (α - адреноблокирующим), умеренным М-холинолитическим, а также слабым гипотермическим действием, успокаивает икоту; обладает местнораздражающим действием.
Антипсихотическое действие обусловлено блокадой дофаминовых D₂-рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы. Производное фенотиазина с алифатической боковой цепью.
5. Эффективен при лечении шизофрении и других психотических состояний.
6. Цена за 1 драже (25 мг) - 0,87 руб.[2]; за 1 драже (25 мг) – 5,35 руб.[3].
7. Седативное действие обусловлено блокадой адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга. Противорвотное действие обусловлено блокадой дофаминовых D₂-рецепторов триггерной зоны рвотного центра и блокадой окончаний n.vagus в желудочно-кишечном тракте.
Обладает выраженным α - адреноблокирующим действием при относительно слабом влиянии на М-холинорецепторы. Уменьшает или даже полностью устраняет повышение артериального давления и другие эффекты, вызываемые эpineфрином (гипергликемический эффект эpineфрина не устраняется). Снижает артериальное давление, повышает частоту сердечных сокращений.
Гипотермическое действие обусловлено блокадой дофаминовых рецепторов гипоталамуса. Блокада дофаминовых рецепторов увеличивает выделение гипофизом пролактина.
Блокада дофаминовых рецепторов экстрапирамидной системы обуславливает возможность развития паркинсонизма и поздней дискинезии.
Уменьшает проницаемость капилляров, оказывает слабое антигистаминное действие.
Оказывает выраженное каталептогенное действие.
Седативный эффект наступает через 15 мин после внутримышечного введения, через 2 ч после перорального приема, еще позднее - после ректального введения. Через 1 неделю может возникнуть толерантность к седативному и гипотензивному эффектам.
Антипсихотический эффект развивается на 4-7 день после перорального приема, когда достигается стабильная концентрация препарата в плазме. Максимальный терапевтический эффект продолжается от 6 недель до 6 месяцев. Хорошо и быстро всасывается при внутримышечном введении и при приеме внутрь. Биодоступность после приема внутрь - 50%. Максимальная концентрация в плазме достигается через 1-2 ч при внутримышечном введении и через 2-4 ч после приема внутрь. Связь с белками плазмы - 90—99%. Неравномерно накапливается в различных органах. Легко проникает через гематоэнцефалический барьер, при этом его концентрация в мозге превышает таковую в плазме. Отсутствует прямая корреляция между концентрацией в плазме и терапевтическим эффектом. Обладает эффектом "первого прохождения" через печень, где препарат интенсивно метаболизируется в результате окисления (30%), гидроксирования (30%) и деметилирования (20%). Фармакологической активностью обладают гидроксированные метаболиты, которые инактивируются путем связывания с глюкуроновой кислотой либо путем дальнейшего окисления с образованием неактивных сульфоксидов.
Выводится почками и с желчью. Период полувыведения - 15-30 ч. За сутки выводится около 20% принятой дозы, 1-6% дозы - в неизменном виде. Следы метаболитов можно обнаружить в моче через 12 мес и более после прекращения лечения. Вследствие высокого связывания с белками практически не выводится в ходе гемодиализа.
8. В психиатрии - психомоторное возбуждение (в т.ч. у больных шизофренией); острые бредовые состояния, маниакальное и гипоманиакальное возбуждение при маниакально-депрессивном психозе, хронический психоз; психические заболевания различного генеза, сопровождающиеся страхом, тревогой, возбуждением, бессонницей; психопатия (в т.ч. у больных эпилепсией и органическими заболеваниями центральной нервной системы), алкогольный психоз.
"Неукротимая" рвота, упорная икота, тошнота.
Для усиления действия анальгетиков при упорных болях.
Заболевания, сопровождающиеся повышением мышечного тонуса: после нарушений мозгового кровообращения, столбняк (в комбинации с барбитуратами) и другие.
В анестезиологии - премедикация и потенцирование общей анестезии; ранее использовали лекарственные средства в составе так называемых "литических" смесей - искусственная гипотермия.
Острая "перемежающаяся" порфирия (лечение).
В дерматологии - зудящие дерматозы.
9. Гиперчувствительность, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипотензия), выраженное угнетение функции центральной нервной системы и коматозные состояния любой этиологии; черепно-мозговая травма, прогрессирующие системные заболевания головного и спинного мозга, язва желудка и 12-перстной кишки в период обострения (при приеме внутрь), беременность, период лактации, детский возраст (до 6 мес).
10. Антипсихотическое действие: уменьшение психомоторного возбуждения, купирование бреда, галлюцинаций, агрессивного поведения при шизофрении и других психотических состояниях.
11. Дозу подбирают индивидуально, начиная с назначения небольших доз и повышая их до получения терапевтического эффекта. После достижения терапевтического эффекта переходят на поддерживающий курс.
Режим дозирования значительно варьирует в зависимости от показаний и возраста пациента. Для прекращения длительной терапии рекомендуется постепенное снижение дозы в течение нескольких недель.
При лечении неврологических, психических и эмоциональных нарушений для получения желаемого эффекта может потребоваться несколько недель.

Правильное дозирование, пропущенная доза. Если схема применения - один раз в сутки: препарат следует принять как можно скорее, если не наступило время приема следующей дозы и продолжить лечение в соответствии с принятой схемой, начиная со следующей дозы; не удваивать дозы.

Если схема применения - более одного раза в сутки: препарат следует принять как можно скорее в течение примерно 1 ч с момента рекомендованного приема пропущенной дозы, если прошло больше времени, дозу рекомендуется пропустить и продолжить лечение в соответствии с принятой схемой, начиная со следующей дозы; не удваивать дозы.
Внутрь, в психиатрической практике начальная суточная доза - 25-100 мг, разделенная на 1-4 приема. Затем дозу постепенно повышают (с учетом переносимости) на 25-50 мг каждые 3-4 дня, до достижения желаемого терапевтического эффекта. В случае малой эффективности средних доз хлорпромазина дозу увеличивают до 700-1000 мг/сут, в некоторых,

крайне резистентных, случаях без соматических противопоказаний дозу можно повысить до 1200-1500 мг/сут, разделенную на 4 приема (последняя - перед сном).

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая – 0,3 г, суточная 1,5 г.

Детям от 6 мес до 12 лет в психиатрической практике, а также при тошноте и рвоте – 0,55 мг/кг или по 15 мг/кв.м каждые 4-6 ч, при необходимости и с учетом переносимости дозу корректируют. Состояние тревоги перед хирургической операцией - в той же дозе за 2-3 ч до операции.

Ослабленным и пожилым больным, в зависимости от возраста, назначают до 0,3 г/сут.

Внутримышечно или внутривенно в виде 2,5% раствора. При внутримышечном введении разбавляют 2-5 мл 0,25-0,5% раствора прокаина или 0,9% раствора NaCl. Раствор вводят глубоко в мышцу.

При внутривенном введении необходимое количество раствора разбавляют 20 мл 5% раствора декстрозы или 0,9% раствора NaCl. Вводят медленно, в течение 5 мин, под контролем АД.

Психотические расстройства (тяжелые): внутримышечно 25-50 мг, при необходимости дозу повторяют через 1 ч, а затем при необходимости и с учетом переносимости - каждые 3-12 ч в течение нескольких дней.

Тошнота и рвота: внутривенно 25 мг однократно, при необходимости и с учетом переносимости дозу увеличивают на 25-50 мг каждые 3-4 ч до прекращения рвоты.

Тошнота и рвота во время хирургической операции: внутримышечно 12,5 мг однократно, при необходимости и с учетом переносимости дозу повторяют через 30 мин; внутривенно, 25 мг (разведенные до концентрации примерно 1 мг/мл 0,9% раствором натрия хлорида), со скоростью не более 2 мг/мин.

Состояние тревоги перед хирургическим вмешательством: внутримышечно 12,5-25 мг за 1-2 ч до операции.

Икота: внутримышечно, 25-50 мг 3-4 раза в сутки; внутривенно инфузионно, 25-50 мг (разведенные в 0,5-1 л 0,9% раствора натрия хлорида), со скоростью 1 мг/мин.

Порфирия: внутримышечно, 25 мг каждые 6-8 ч до тех пор, пока больной не сможет принимать препарат внутрь.

Столбняк: внутримышечно, 25-50 мг 3-4 раза в сутки, при необходимости и с учетом переносимости дозу постепенно повышают; внутривенно 25-50 мг (разведенные до концентрации примерно 1 мг/мл 0,9% раствором натрия хлорида), со скоростью 1 мг/мин.

Для купирования психомоторного возбуждения при нарушении мозгового кровообращения, приступов икоты и непрерывной рвоты назначают в составе так называемых "литических" смесей, содержащих 1-2 мл 2,5% раствора хлорпромазина, 2 мл 2,5% раствора прометазина или 2 мл 2% раствора дифенгидрамина, 1 мл 2% раствора тримеперидина. Смесь вводят внутривенно или внутримышечно 1-2 раза в сутки.

Максимальные дозы при парентеральном введении - 1 г/сут.

Детям от 6 мес до 12 лет: при психотических расстройствах - внутримышечно, 0,55 мг/кг или 15 мг/кв.м каждые 6-8 ч; при тошноте и рвоте во время операции - внутримышечно, 0,275 мг/кг, при необходимости и с учетом переносимости дозу повторяют через 30 мин; внутривенно, 0,275 мг/кг (разведенные до концентрации, примерно, 1 мг/мл 0,9% раствором натрия хлорида), со скоростью 1 мг/2 мин.

Состояние тревоги перед хирургической операцией - внутримышечно, 0,55 мг/кг за 1-2 ч до операции; столбняк - внутримышечно, 0,55 мг/кг каждые 6-8 ч; в/в, 0,55 мг/кг (разведенные до концентрации примерно 1 мг/мл 0,9% раствором натрия хлорида), со скоростью 1 мг/2 мин.

DDD=0,3 г (перорально), 0,1 г (парентерально), 0,3 г (ректально).

12. Симптомы: арефлексия или гиперрефлексия, нечеткость зрительного восприятия, кардиотоксическое действие (аритмия, развитие сердечной недостаточности, снижение артериального давления, шок, тахикардия, изменение зубцов QRS, фибрилляция желудочков, остановка сердца), нейротоксическое действие, включая агитацию, спутанность сознания, судороги, дезориентацию, сонливость, ступор или кому; мидриаз, сухость во рту, гиперпирексия или гипотермия, ригидность мышц, рвота, отек легких или угнетение дыхания.

Лечение: при пероральном приеме - промывание желудка, назначение сорбентов (избегать индукции рвоты, поскольку нарушение сознания и дистонические реакции со стороны мышц шеи и головы, обусловленные передозировкой, могут привести к аспирации рвотных масс). Обеспечить свободную проходимость дыхательных путей для адекватного снабжения кислородом и вентиляции. При аритмии – внутривенно фенитоин 9-11 мг/кг, при сердечной недостаточности - сердечные гликозиды, при выраженном снижении артериального давления – внутривенно введение жидкости и вазопрессорных лекарственных средств, таких как норэпинефрин, фенилэфрин (избегать назначения α - и β - адреномиметиков, таких как эпинефрин, поскольку возможно парадоксальное снижение артериального давления за счет блокады α - адренорецепторов хлорпромазином), при судорогах - диазепам (избегать назначения барбитуратов вследствие возможной последующей депрессии центральной нервной системы и угнетения дыхания), при паркинсонизме - дифенилтропин, дифенгидрамин. Контроль функции сердечно - сосудистой системы в течение не менее 5 сут, функции центральной нервной системы, дыхания, измерение температуры тела. Перитонеальный диализ или гемодиализ не эффективны.

13. В период лечения необходимо определение протромбинового времени, контроль показателей функции печени, артериального давления, пульса, офтальмологические исследования, а также тщательное наблюдение для выявления ранних признаков поздней дискинезии и дистонии.

При назначении пациентам с эпилепсией необходимо проводить тщательное клиническое наблюдение и контроль электроэнцефалографии (может снизиться эпилептический порог).

Вначале еженедельно, а затем каждые 3-4 мес необходимо осуществлять контроль за картиной крови. Если во время терапии число лейкоцитов снижается до $3,0 - 3,5 \times 10^9/\text{л}$, а число нейтрофилов снижается до $1,5 - 2,0 \times 10^9/\text{л}$, контроль этих показателей следует проводить 2 раза в неделю. При снижении числа лейкоцитов ниже $3,0 \times 10^9/\text{л}$ или числа нейтрофилов ниже $1,5 \times 10^9/\text{л}$ лечение следует прервать. Во избежание резкого снижения артериального давления после внутримышечного или внутривенного введения процедуру проводят в положении больного "лежа"; после применения препарата больные должны оставаться в положении "лежа" не менее 1,5-2 ч (резкий переход в вертикальное положение может вызвать ортостатический коллапс).

При парентеральном введении рекомендуется менять место инъекции из-за возможности местной реакции тканей на введение.

В случае появления гипертермии, являющейся симптомом злокачественного нейролептического синдрома, следует немедленно прекратить лечение. Нейролептический злокачественный синдром может возникнуть в любое время в процессе лечения нейролептиками и привести к летальному исходу.

Если возникают признаки и симптомы поздней дискинезии, следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы или отмене всех антипсихотических лекарственных средств.

При развитии поздней дискинезии прием антихолинергических противопаркинсонических лекарственных средств противопоказан (возможно ухудшение состояния).

Для коррекции экстрапирамидных расстройств требуется снижение дозы и назначение противопаркинсонических лекарственных средств.

В связи с возможностью развития акатизии, при появлении на фоне терапии двигательного беспокойства, неусидчивости увеличение дозы недопустимо, напротив, необходимо снизить ее и назначить противопаркинсонические лекарственные средства.

Больные не должны подвергаться ультрафиолетовому облучению, поскольку препарат может вызывать фотосенсибилизацию.

Во избежание развития синдрома "отмены" прекращать лечение необходимо постепенно.

На фоне терапии возможно получение ложноположительного результата при проведении иммунобиологического теста мочи на беременность, ложных показателей гипербилирубинемии, ложноположительных тестов на фенилкетонурию.

14. Пожилым, а также истощенным или ослабленным больным требуется меньшая начальная доза, при необходимости и с учетом переносимости ее постепенно увеличивают. У пациентов пожилого возраста выше риск возникновения ортостатической гипотензии и антихолинергических побочных эффектов.

Рекомендуется в 2 раза уменьшить как начальную дозу, так и последующие увеличения дозы у больных с почечной или печеночной недостаточностью.

Вероятность гипотензивных и экстрапирамидных реакций у подростков выше, чем у взрослых.

При беременности применять не рекомендуется, поскольку имелись сообщения о желтухе, гипо- и гиперрефлексии и экстрапирамидных симптомах у новорожденных. Хлорпромазин следует назначать во время беременности только в том случае, если потенциальная польза терапии для матери значительно превышает потенциальный риск для плода.

Категория влияния на плод – C (FDA)

(<http://www.rxlist.com/cgi/generic3/chlorpromazine.htm>).

Препарат проникает в грудное молоко (может вызывать сонливость, дистонию и позднюю дискинезию у ребенка) При применении в период лактации кормление следует прекратить.

С осторожностью: алкоголизм (повышена вероятность развития гепатотоксических реакций), патологические изменения крови (нарушение кроветворения), рак молочной железы (в результате индуцированной фенотиразином секреции пролактина возрастают потенциальный риск прогрессирования болезни и резистентность к лечению эндокринными и цитостатическими лекарственными средствами), закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы с клиническими проявлениями, печеночная и почечная недостаточность; заболевания, сопровождающиеся повышенным риском тромбэмболических осложнений; болезнь Паркинсона; эпилепсия; микседема; хронические заболевания, сопровождающиеся нарушением дыхания (особенно у детей); синдром Рейе в анамнезе (повышение риска развития гепатотоксичности у детей и подростков); кахексия, рвота (противорвотное действие фенотиразинов может маскировать рвоту, связанную с передозировкой других лекарственных средств), пожилой возраст.

15. В начале лечения могут наблюдаться сонливость, головокружение, сухость во рту, снижение аппетита, запоры, парез accommodation, умеренно выраженная ортостатическая гипотензия, тахикардия, расстройства сна, задержка мочи, снижение потенции, фригидность; аллергические реакции (фотосенсибилизация, ангионевротический отек лица и конечностей); реже - резкое снижение артериального давления.

При длительном применении в высоких дозах (0,5-1,5 г/сут) - экстрапирамидные расстройства (дискинезии - пароксизмально возникающие судороги мышц шеи, языка, дна ротовой полости, акинето-ригидные явления, акатизия, гиперкинезы, тремор и вегетативные нарушения), явления психической индифферентности, запоздалой реакции на внешние раздражения, нейролептическая депрессия и другие изменения психики, холестатическая желтуха, нарушения сердечного ритма, лимфо- и лейкопения, анемия, агранулоцитоз, гиперкоагуляция, аменорея, галакторея, гиперпролактинемия, гинекомастия, тошнота, рвота, диарея, олигурия, пигментация кожи, помутнение хрусталика и роговицы; в единичных случаях - судороги (в качестве корректоров применяют противопаркинсонические лекарственные средства - тропацин, тригексифенидил и другие; дискинезии купируются п/к введением 2 мл 20% раствора кофеин-бензоата натрия и 1 мл 0,1% раствора атропина), злокачественный нейролептический синдром; при внутримышечном введении могут возникнуть инфильтраты, при внутривенном введении - флебит, при попадании на кожу и слизистые оболочки - раздражение тканей.

16. При одновременном применении с другими лекарственными средствами, оказывающими угнетающее влияние на центральную нервную систему (средства для общей анестезии, противосудорожные лекарственные средства, наркотические анальгетики, этанол и содержащие его лекарственные средства, барбитураты и другие снотворные, анксиолитические лекарственные средства (транквилизаторы) и другие), возможно усиление и удлинение депримирующего эффекта, угнетение дыхания, а также повышение гипотензивного эффекта; кроме того, наркотические анальгетики повышают риск возникновения тяжелого запора, что может приводить к развитию паралитической непроходимости и задержки мочи, этанол повышает риск теплового удара.

Назначение совместно с трициклическими антидепрессантами, мапротилином или ингибиторами MAO увеличивает риск развития злокачественного нейролептического синдрома; с лекарственными средствами для лечения тиреотоксикоза повышает риск развития агранулоцитоза; с другими лекарственными средствами, вызывающими экстрапирамидные реакции, увеличивает частоту и тяжесть экстрапирамидных нарушений; с гипотензивными лекарственными средствами усиливает выраженность снижения артериального давления в ортостазе.

Снижает противопаркинсоническое действие леводопы (из-за вызываемой блокады дофаминовых рецепторов), а также эффекты амфетаминов, клонидина и гуанетидина.

При назначении совместно с препаратами лития - снижение всасывания в желудочно-кишечном тракте, увеличение скорости выведения лития почками, усиление выраженности экстрапирамидных нарушений, ранние признаки интоксикации литием (тошнота и рвота) могут маскироваться противорвотным эффектом трифлуоперазина.

Назначение α - и β -адреностимуляторов (эпинефрин) и симпатомиметиков (эфедрин) может привести к парадоксальному снижению артериального давления (извращение эффекта эпинефрина, ослабление сосудосуживающего эффекта эфедрина).

Амитриптилин, амантадин, антигистаминные и другие лекарственные средства с М-холиноблокирующим эффектом повышают антихолинергическую активность.

Алюминий и магний - содержащие антацидные лекарственные средства или противодиарейные адсорбенты снижают всасывание.

Снижает эффективность рвотного действия апоморфина, усиливает его угнетающее действие на центральную нервную систему.

Уменьшает эффект анорексигенных лекарственных средств (за исключением фенфлурамина).

При сочетании с β -адреноблокаторами способствует усилению гипотензивного эффекта, повышается риск развития необратимой ретинопатии, аритмий и поздней дискинезии.

Одновременное применение с бромкриптином повышает концентрацию в плазме пролактина и препятствует действию бромкриптина; с тиазидными диуретиками - усиление гипонатриемии.

Другие гепатотоксичные лекарственные средства повышают риск развития гепатотоксичности.

Хлорпромазин может маскировать некоторые проявления ототоксичности (шум в ушах, головокружение) ототоксичных лекарственных средств, особенно антибиотиков.

Пробуккол, астемизол, цизаприд, дизопирамид, эритромицин, пимозид, прокаинамид, хинидин способствуют дополнительному удлинению интервала QT, что увеличивает риск развития желудочковой тахикардии.

Другие лекарственные средства, вызывающие фотосенсибилизацию усиливают фотосенсибилизирующее действие; метоксален, тетрациклины усиливают повреждающее действие на сосудистую оболочку глаза, сетчатку или хрусталик.

Усиливает антихолинергические эффекты других лекарственных средств, при этом собственное антипсихотическое действие может уменьшаться.

При одновременном применении хлорпромазина с родственным по химической структуре прохлорперазином может наступить передозировка и длительная потеря сознания.

Совместим с другими антипсихотическими лекарственными средствами, анксиолитиками и антидепрессантами.

Нежелательно продолжительное сочетание с анальгетиками и антипиретиками (возможно развитие гипертермии).

17. Не применяется.

18. Во время лечения следует воздерживаться от приема алкоголя, воздействия экстремально высоких температур (риск развития теплового удара), инсоляции, а также соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (возможно появления сонливости и снижения реакции, особенно в начале лечения).

В течение первых 3-5 дней терапии после приема препарата независимо от его дозы и способа введения больному рекомендуется лежать 0,5-1 ч (предупреждение ортостатического коллапса). Необходима осторожность при резком переходе в вертикальное положение из положения «лежа» или «сидя».

Не следует применять антацидные и антидиарейные средства в течение 2 ч до и после приема препарата.

Избегать контакта кожи с жидкими формами (возможно развитие контактного дерматита).

Для уменьшения раздражения слизистой оболочки желудка рекомендуется прием с пищей, молоком или водой.

Пациентам следует воздержаться от перекармливания в связи с возможностью увеличения массы тела.

При сухости во рту для облегчения состояния рекомендуется использовать не содержащие сахара жевательную резинку и леденцы, частое питье (если сухость во рту сохраняется более 2 недель, необходима консультация терапевта или стоматолога).

Необходима консультация врача перед прекращением приема препарата. Может потребоваться постепенное понижение дозы.

19. Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

20. Драже 25, 50, 100 мг (банки полипропиленовые, банки темного стекла, упаковки ячейковые контурные, банки металлические, полимерные); раствор для инъекций 2,5% (ампулы) 1, 2, 5, 10 мл; таблетки покрытые оболочкой для детей 0,01 г.

Фирмы: Дальхимфарм ОАО, Эректон НПЦ ООО, Микроген НПО ФГУП (Пермское НПО "Биомед"), Биофарма ЗАО, Фармакон ОАО, Россия; Органика ОАО (Новокузнецк), Компания Деко ООО, Брынцалов-А ЗАО, Вифитех ЗАО, Россия; Rhone-Poulenc Roger, Франция; Щелковский витаминный завод ОАО, Россия; Мосхимфармпрепараты ФГУП им. Н.А.Семашко, Россия; Московский эндокринный завод ФГУП, Россия; Акрихин ХФК ОАО, Россия; Ай Си Эн Полифарм ОАО, Россия.

21. Список Б. Хранить в защищенном от света и недоступном для детей месте, при температуре ниже 25°C.