

Антипсихотики (нейролептики)



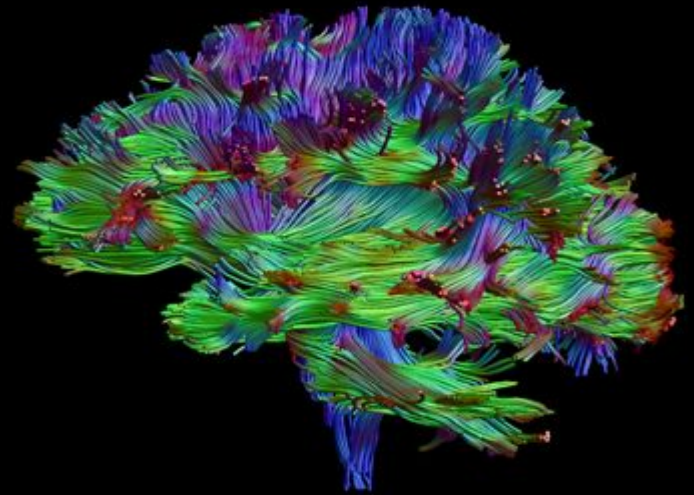
*Ушкалова Елена Андреевна,
проф. кафедры общей и клинической
фармакологии*

Определение

- **Антипсихотические препараты, или антипсихотики**, — психотропные препараты, предназначенные в основном **для лечения психозов и шизофрении**,
- лекарственные средства, оказывающие **тормозящее влияние на функции ц. н. с.**, не нарушающие при этом сознания, и способные **устранять бред, галлюцинации и некоторые другие симптомы психозов**.
- **син.:** *нейролептики, нейроплегики, нейроплегические средства, большие транквилизаторы, атарактики*



Нейролептик



- Препарат, **способный вызывать состояние нейролепсии** - снижение двигательной и психической активности, эмоциональной индифферентности
- Термин применим **только к антипсихотикам I поколения (типичным)**

Основные показания к применению антипсихотиков

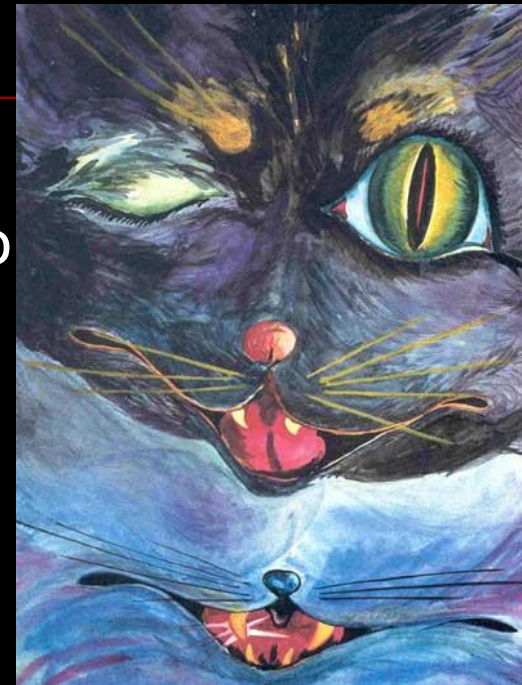
- **Краткосрочное применение:**
 - ✓ Острый психоз
 - ✓ Маниакальный психоз
 - ✓ Депрессивно-психотические расстройства
 - ✓ Состояния ажитации при делирии и деменции
- **Длительное применение:**
 - ✓ Хронические психические заболевания, включая шизофрению, шизоаффективные расстройства и бредовые расстройства



С осторожностью применять для лечения психозов на фоне деменции у пожилых – повышение риска инсультов, смерти, включая внезапную смерть!!!!

Другие показания к применению антипсихотиков

- Как противорвотные средства (эффективны при рвоте токсического характера, неукротимой рвоте беременных)
- В составе литических коктейлей (хлорпромазин)



Психоз

Психоз (psychosis) - состояние, когда человек утрачивает контакт с реальностью в основных сферах.

Расстройства мыслей

Нарушения связи между реальностью и восприятием

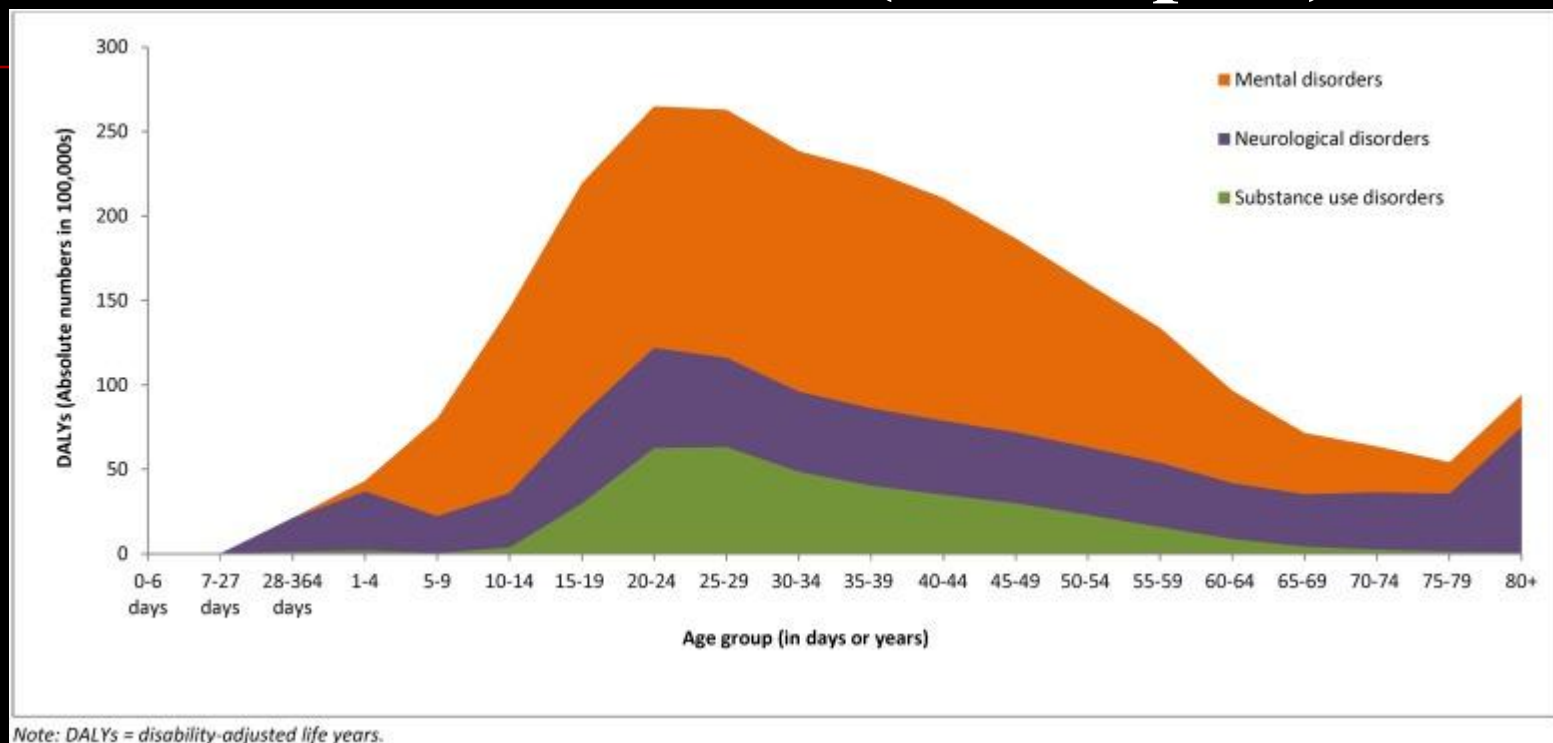
Нарушение когнитивных функций

Неадекватные или пониженные аффекты (настроение)

Существует много доказательных данных, указывающих на **повышенную активность допаминергической системы** при психозах и шизофрении



Психические заболевания - исследование 2010 г. (187 стран)



Абсолютное число DALYs для психических, неврологических расстройств и злоупотребления психоактивными веществами увеличилось на 41% с 1990 по 2010 г., с 182 млн до 258 млн

Шизофрения

- Распространенность составляет примерно 4,5 на 1000 населения, ежегодная частота возникновения новых случаев – 15 на 100 000, риск развития заболевания на протяжении жизни – 0,7%
- В двух мета-анализах соотношение мужчин и женщин 1.31 - 1.42: 1,0



Средний возраст начала заболевания у мужчин 15 - 25 лет
У женщин выделяют 2 пика начала заболевания – в 25-29 лет и менее выраженный – в 45-49 лет

Смертность при шизофрении

- В США - в 3,8 раза выше, чем среди населения в целом
- Причина смерти в 41,1% случаев – суицид
- Более высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с населением в целом
- Только ежегодная **СТОИМОСТЬ лечения** в мире оценивается в 18 млрд евро



Гендерные особенности при шизофрении (протективный антидофаминергический эффект эстрогенов)



- У женщин в периоды, когда происходит **снижение уровня эстрогенов** (после родов или во время менопаузы), чаще **возникают новые случаи шизофрении или рецидивы заболевания**.
- В возрасте старше 40 лет, **диагноз шизофрении у женщин впервые устанавливается почти в 2 раза чаще, чем у мужчин, а после 60 лет - в 4 раза чаще**

Гендерные особенности при шизофрении

- У женщин реже имеются структурные аномалии головного мозга → разница в симптоматике (большее проявление позитивных и меньшее - негативных симптомов, меньше когнитивный дефицит, чаще аффективные симптомы, прежде всего депрессия)
- более легкое течение заболевания, реже нуждаются в стационарном лечении
- лучшее социальное функционирование (например, чаще имеют работу и семью), особенно в первые 15 лет
- чаще есть родственники с шизофренией
- имеется тенденция к более редкому злоупотреблению психоактивными веществами



У женщин:

- меньше вероятность совершения суицида

- более низкий риск антисоциальных, в том числе противоправных, действий

- женский пол рассматривается в качестве предиктора более благоприятного прогноза при шизофрении



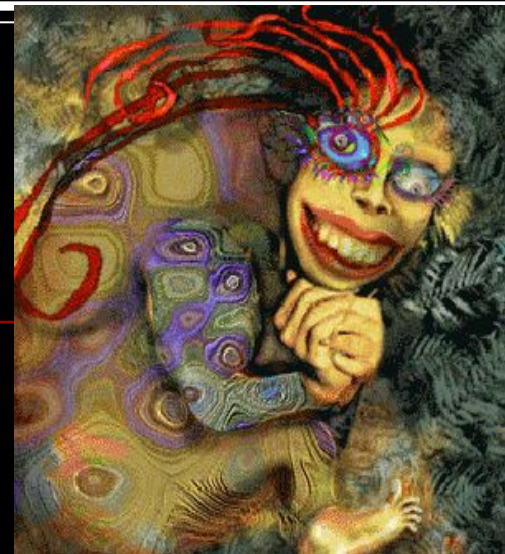
Гендерные различия в действии АС



- У женщин в период менопаузы прослеживается тенденция к лучшему ответу на более низкие дозы антипсихотиков
- Молодым женщинам необходимы более низкие дозы антипсихотиков, однако в постменопаузальном периоде терапевтическая доза антипсихотиков значительно возрастает
- Депо-препараты для внутримышечного введения женщинам следует вводить с большим интервалом, чем мужчинам

Гендерные различия в действии ЛС

- Гендерные различия в фармакокинетике и фармакодинамике у антидепрессантов из группы ингибиторов МАО
- Побочные эффекты психотропных препаратов у женщин возникают чаще, чем у мужчин, и также имеют гендерные особенности
- Уровни пролактина у женщин выше, чем у мужчин → гиперпролактинемия чаще и более выражена
- У женщин чаще наблюдается ожирение, в том числе в качестве побочного эффекта



Гендерные различия в действии ЛС

- В период лечения женщинам необходимо выполнять маммографию, ЭКГ, определять минеральную плотность костной ткани, обследовать на предмет сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний
- **Пожилым женщинам следует корректировать дозу антипсихотиков**
- **Возможно, дозу необходимо корректировать в зависимости от стадии менструального цикла и пересматривать в период менопаузы**

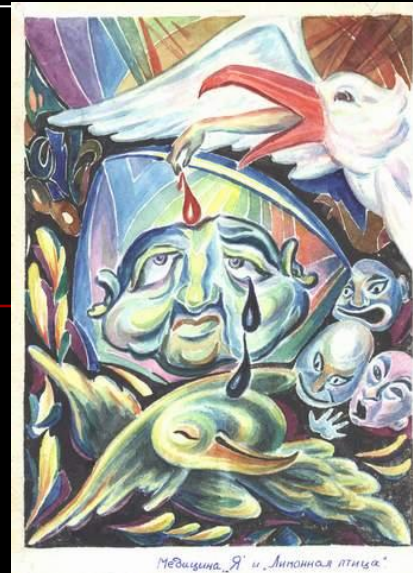


Симптомы шизофрении

- **Позитивные** - избыток мыслей, эмоций, действий (бред, дезорганизованное мышление и речь, обостренное восприятие, галлюцинации и эмоциональная неадекватность)
- **Негативные** - дефицит мыслей, эмоций, действий
- **Психомоторные** - двигательные нарушения, включая скованность движений и странные гримасы и жесты, кататония (восковая гибкость, симптом «воздушной подушки»)
- **Когнитивные** - нарушение абстрактного мышления, дефицит внимания, нарушения памяти, отсутствие адекватной оценки своего состояния
- **Часто аффективные** – депрессия, тревога, агрессивность, ажитация



Социальная дисфункция (трудоспособность, интерперсональные проблемы, самообслуживание)



Основные эффекты антипсихотиков

- уменьшение реакций на внешние стимулы
- ослабление психомоторного возбуждения и аффективной напряженности
- подавлением чувства страха
- ослабление агрессивности
- Основной особенностью является способность подавлять **бред, галлюцинации**, автоматизм и другие психопатологические синдромы и оказывать лечебный эффект у больных шизофренией и другими психическими заболеваниями.

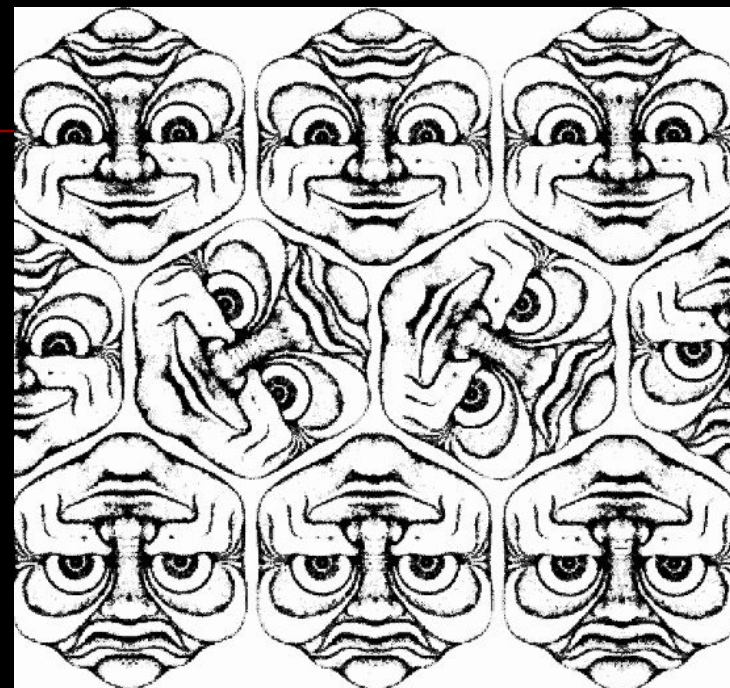


Классификация нейролептиков

- I поколение – «типичные»
- II поколение – «атипичные»

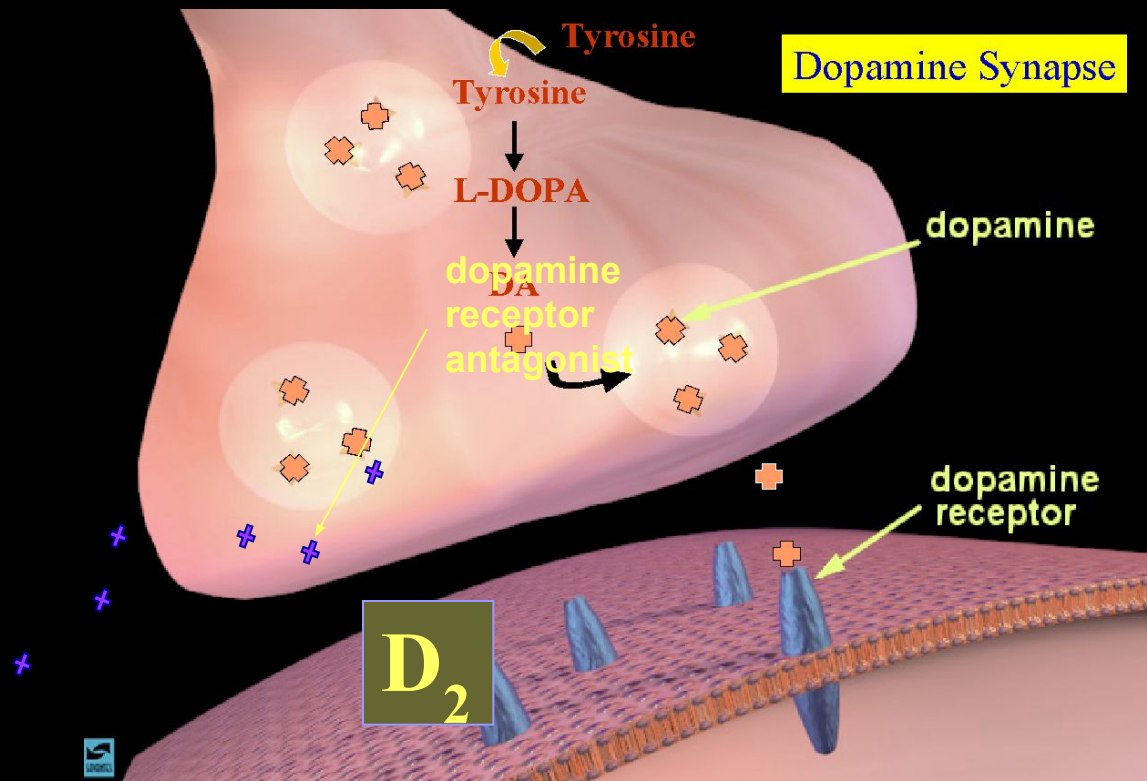


Механизм действия антипсихотиков

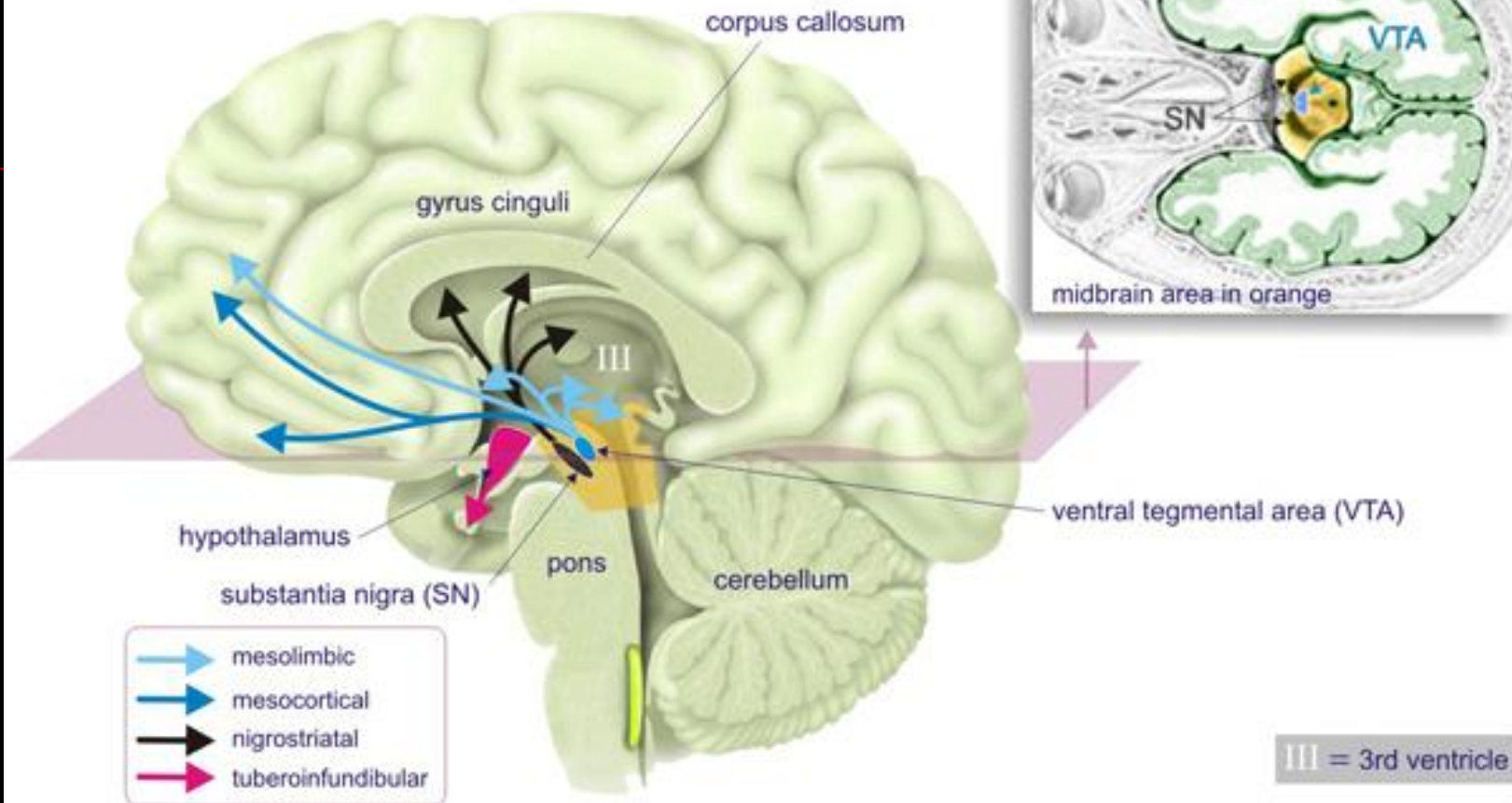


- До конца не выяснен
- Терапевтическое действие связывают с **антагонизмом с центральными допаминергическими (D-2 рецепторами)**, но также являются антагонистами:
 - ✓ серотонинергических,
 - ✓ мускариновых,
 - ✓ альфа1-адренергических,
 - ✓ H1-гистаминовых рецепторов.

Механизм действия АНТИПСИХОТИКОВ

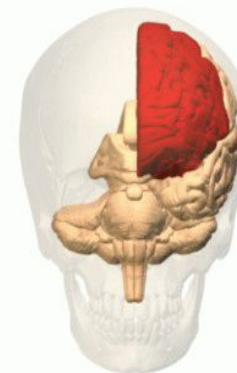


reward circuits employing dopamine



Антипсихотическое действие обусловлено угнетением дофаминергической нейротрансмиссии в мезолимбической области (преимущественно блокада D2-рецепторов) - устранение позитивной симптоматики (бреда, галлюцинаций)

Угнетение дофаминергической нейротрансмиссии в разных отделах ЦНС



Отдел ЦНС	Эффект
Мезолимбический тракт	Антипсихотический
Мезокортикальный путь	Развитие негативной симптоматики (эмоциональный аутизм, социальная изоляция, апатия, ангедония) и нейрокогнитивного дефицита (нарушения мышления, внимания, оперативной памяти, снижения коммуникативных способностей)
Нигростриарный тракт	Моторные нарушения
Триггерная зона и рвотный центр	Противорвотное действие
Гипофиз (предотвращают допаминовое угнетение высвобождения пролактина)	Гиперпролактинемия → галакторея, гинекомастия, нарушения менструального цикла, половые дисфункции, депрессия, повышенный риск остеопороза, онкологические заболевания, опухоли гипофиза, бесплодие
Гипоталамус	Торможение секреции кортикотропина и соматотропного гормона, терморегуляторные центры → гипотермия

Антипсихотический порог

- Для всех антипсихотиков характерен феномен **«антипсихотического порога»**, ниже которого антипсихотическое действие не реализуется и проявляются лишь неспецифические эффекты — снотворный, седативный и противотревожный, или, напротив, активирующий и растормаживающий, а также противорвотный.
- Для антипсихотического действия необходима не менее чем **60—65% -ная блокада передачи нервных импульсов в дофаминовых системах мезолимбики** (в первую очередь рецепторов D2-типа)



Блокада 75% и более D2-рецепторов считается избыточной → **побочные эффекты**

Механизм действия атипичных препаратов

- Антагонизм в отношении D-2 рецепторов (могут влиять и на другие D-рецепторы) + антагонизм в отношении 5-HT₂ рецепторов

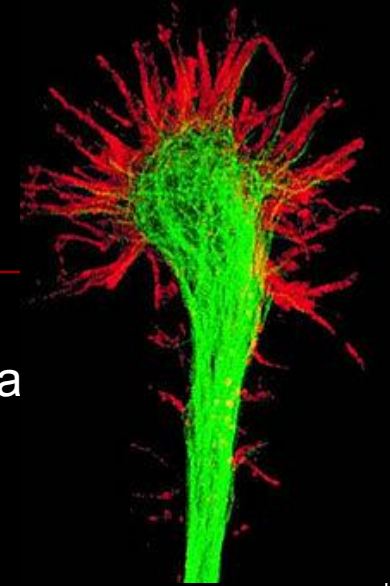
Исключения:

Амисульприд, сульприд (промежуточное положение между I и II поколениями) - блокада только D-2 рецепторов

Арипипразол – частичный агонизм с дофаминовыми рецепторами



Блокада 5-HT_{2A} – рецепторов



- **Снижение риска развития экстрапирамидных нарушений** (считается, что взаимодействие серотонинергических и дофаминергических нейронов на уровне стриатума угнетает активность дофаминергической передачи → блокада 5-HT_{2A}-рецепторов уменьшает вызываемое серотонином подавление активности дофаминергических нейронов и повышает их функциональную активность, → снижение риска)
- Возможно, **улучшение негативных и когнитивных симптомов** (за счет усиления высвобождения дофамина и ацетилхолина из пресинаптических окончаний в префронтальном кортексе)
- Показана **редукция позитивных симптомов** при блокаде 5HT₂-рецепторов
-

Другие особенности механизма действия атипичных антипсихотиков

- Более избирательное действие в отношении D2-рецепторов мезолимбической системы
- Быстрая диссоциация связи некоторых атипичных антипсихотиков, например, клозапина и кветиапина, с D2-рецепторами → возможно способствует снижению риска ЭПР и гиперпролактинемии



Степень блокады D2-рецепторов при применении разных препаратов антипсихотиков

Мета-анализ 51 исследования (n=606) – связывание с D2-рецепторами:

- **Галоперидол** – 91,9%;
- Рисперидон – 92,4%
- Оланзапин – 96,5%;
- Арипипразол – 86,9%
- Зипразидон – 82,9%
- Амисульприд – 85,0%
- Клозапин – 61,7%;
- Кветиапин – 49,1%



Препараты, имеющие высокую скорость диссоциации с D2-рецепторами (**клозапин и близкий к нему по химической структуре кветиапин**) значительно реже других вызывают побочные эффекты

Lako IM, van den Heuvel ER, Knegtering H, et al. Estimating dopamine D₂ receptor occupancy for doses of 8 antipsychotics: a meta-analysis. J Clin Psychopharmacol. 2013 Oct;33(5):675-81.

Экстрапирамидные симптомы (блокада допаминергических рецепторов в Substantia Nigra и Caudate Nucleus)

- **Острая дистония** - синдром, характеризующийся *непроизвольными медленными (тоническими) или повторяющимися быстрыми (клонико-тоническими) движениями*, вызывающими вращение, сгибание или разгибание туловища и конечностей с формированием патологических поз - *развивается в течение часов*
- **Паркинсонизм** проявляется *гипокинезией и ригидностью*, которые часто сопровождаются тремором покоя и постуральными расстройствам - *развивается медленно (дни – недели)*



Другие моторные нарушения, связанные с угнетением дофаминергической нейротрансмиссии



- **Акатизия** – непреодолимая потребность двигаться для уменьшения чувства внутреннего беспокойства и дискомфорта - *развивается в течение первой недели*
- **Поздняя дискинезия** - любой гиперкинез - *медленное (хроническое) развитие*
- **Поздняя дистония** - двигательное расстройство, характеризующееся патологическими позами и насильственными, чаще вращательными, движениями в той или иной части тела - *медленное (хроническое) развитие*

Каталепсия («восковая гибкость»)

- Возникает обычно при применении **высоких доз**
- Характеризуется **утратой возможности совершать произвольные движения и способностью длительно поддерживать нелепую неудобную позу**



Влияние антипсихотиков на разные рецепторы

Chlorpromazine: $\alpha_1 = 5\text{-HT}_2 = D_2 > D_1 > M \geq \alpha_2$

Haloperidol: $D_2 > D_1 = D_4 > \alpha_1 > 5\text{-HT}_2 > H_1 > M = \alpha_2$

Clozapine: $D_4 = \alpha_1 > 5\text{-HT}_2 = M > D_2 = D_1 = \alpha_2$
; H_1

Quetiapine: $5\text{-HT}_2 = D_2 = \alpha_1 = \alpha_2$; H_1

Risperidone: $5\text{-HT}_2 \gg \alpha_1 > H_1 \geq D_2 > \alpha_2 \gg D_1$

Sertindole: $5\text{-HT}_2 > D_2 = \alpha_1$

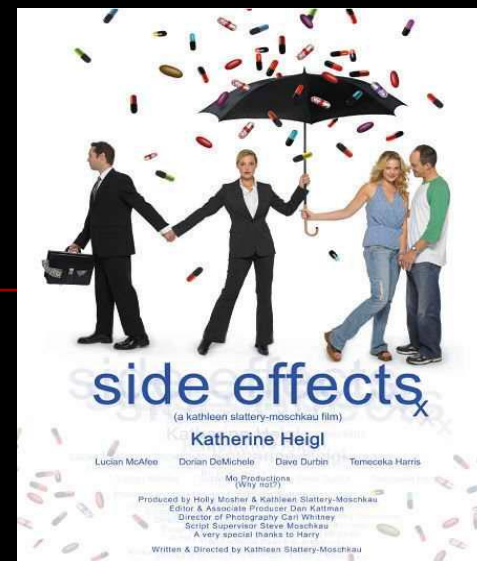
Другие нежелательные эффекты антипсихотиков



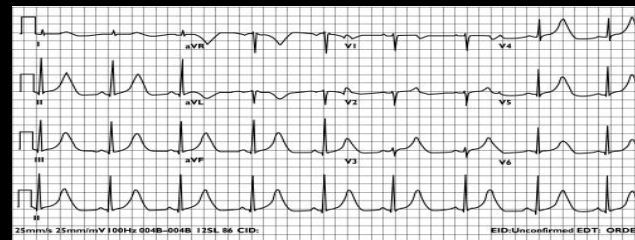
- **Блокада серотониновых, гистаминовых и адренорецепторов** - седативный эффект, увеличение массы тела, ортостатическая гипотензия, нейровегетативные (тахикардия, головокружение и т. д.) эффекты
- **Блокада ацетилхолиновых рецепторов** - антихолинергические побочные эффекты (нарушение аккомодации, сухость во рту, задержка мочеиспускания, запоры, когнитивные расстройства (особенно памяти), у пожилых – расстройства по типу делирия и деменции).

Соматовегетативные побочные эффекты

- **эндокринные эффекты** - прибавка массы тела, снижение либидо, повышение уровня пролактина
- сыпь и пигментация кожи
- **ортостатическая гипотензия** - особенно при в/м введении и применении высоких доз **алифатических фенотиазинов**,
- **гематологические эффекты** - лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения или агранулоцитоз
- **Сердечно-сосудистые эффекты**



Сердечно-сосудистые эффекты



Ортостатическая гипотония, изменение ЧСС

Удлинение интервала QT на ЭКГ

описано при применении типичных и атипичных препаратов, но наиболее часто **слабых антипсихотиков**

- Тиоридазин (Мелларил)
- Хлорпромазин (Торазин)

Среди атипичных - сертиндол и зипразидон

- При удлинении QT свыше 0.440 сек - **повышение риска внезапной сердечной смерти** вследствие желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков
- **Факторы риска:** женский пол, заболевания сердечно-сосудистой системы, гипокалиемия, лекарственные взаимодействия, наличие удлинённого QT в анамнезе

Нейролептическое действие (типичные антипсихотики)

- Нейролептическое действие:
 - ▣ *психическая составляющая:*
 - глубокое эмоциональное успокоение, обеднение переживаний (сознание не нарушено)



Нейролептическое действие

- *Неврологическая составляющая:*
псевдопаркинсонизм у 15 % больных,
риск развития увеличивается с
возрастом.

Проявляется нарушением мышечного тонуса (ригидность); двигательной активности (тремор, семенящая походка, брадикинезия, акинезия, положением тела (сутулость);

- **«эмоциональный паркинсонизм»** - эмоциональная индифферентность, ангедония;
- **«волевой паркинсонизм»** - ослабление мотиваций, снижение энергетического потенциала;
- **«когнитивный паркинсонизм»** - обеднение мышления, трудности сосредоточения внимания.



Злокачественный нейролептический синдром



- Редкое, но тяжелое осложнение
- В основном **при быстром повышении доз мощных антипсихотиков**, депо-форм
- Чаще у молодых пациентов
- У мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин
- **Проявляется гипертермией, повышением мышечного тонуса (ригидность), вегетативными симптомами, появлением непроизвольных движений**, легочными и почечными осложнениями, меняющимися уровнями сознания
- В 50 % случаев возникает **кома с летальным исходом.**

Синдром отмены

- Развивается в течение нескольких дней после последнего приема препарата (потливость, тошнота, диарея, тремор, возбудимость, бессонница) нивелируется в среднем через 2 недели



Эффективность антипсихотиков при шизофрении

- Эффективность всех зарегистрированных антипсихотиков при шизофрении доказана в плацебоконтролируемых РКИ, однако **сравнительная эффективность остается неясной**
- В большинстве систематических обзоров и мета-анализов **эффективность существенно не различалась между препаратами I и II поколения и между атипичными антипсихотиками между собой**



Eisenberg JM. First-Generation Versus Second-Generation Antipsychotics in Adults: Comparative Effectiveness. Baylor College of Medicine, Houston, Texas: April 10, 2013. Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, et al. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Schizophr Res. 2008 Mar;100(1-3):20-38. AlAqeel B, Margolese HC. Remission in schizophrenia: critical and systematic review. Harv Rev Psychiatry. 2012 Nov-Dec;20(6):281-97..

Эффективность антипсихотиков при первом эпизоде психоза у пациентов с расстройствами шизофренического спектра

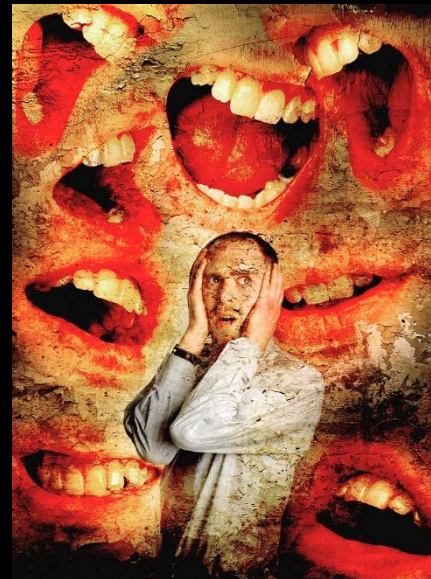
- ~~Мета-анализ 13 РКИ (n = 2509)~~
- Влияние на общую психопатологию и симптомы депрессии, ответ на лечение и метаболические изменения не различались при применении препаратов I и II поколения
- **Преимущество препаратов II поколения:** реже отмена вне зависимости от причины, **лучшее влияние на негативные симптомы, когнитивные функции, реже экстрапирамидные симптомы и акатизия.**
- **Недостаток:** чаще прибавка в весе



Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, et al. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013 Jul;16(6):1205-18

Мета-анализ сравнительной эффективности и переносимости 15 антипсихотиков I и II поколения при шизофрении

- 212 РКИ, 43049 участников
- Небольшая разница в эффективности
- Значительная разница в побочных эффектах



Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013 Sep 14;382(9896):940.

Систематический обзор Всемирной ассоциации психиатрии (World Psychiatric Association) – сравнение препаратов I и II поколения

- Около 1600 РКИ 62 препаратов (51 типичного и 11 атипичных)
- Препараты II поколения немного превосходили препараты I поколения по улучшению негативных, депрессивных и когнитивных симптомов и реже вызывали позднюю дискинезию
- Клозапин превосходил все другие препараты при рефрактерной к лечению шизофрении
- Доза – ключевой фактор, определяющий эффективность препаратов обоих поколений
- Существенные различия в побочных эффектах
- Препараты II поколения – реже экстрапирамидные симптомы и поздняя дискинезия, но чаще – метаболические расстройства



Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, et al. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008 Mar;100(1-3):20-38.

Приверженность лечению

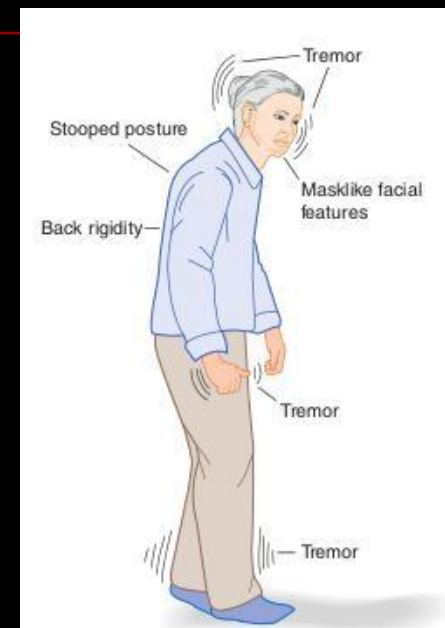
- Согласно заключению систематического обзора 13 РКИ (1112 участников), **приверженность лечению – ключевой фактор достижения ремиссии и предотвращения рецидива при психозах**
- Приверженность в значительной степени определяется **побочными эффектами**



Datta SS, Kumar A, Wright SD, et al. Evidence Base for Using Atypical Antipsychotics for Psychosis in Adolescents. Schizophr Bull. 2014 Mar;40(2):252-4.

Приверженность лечению

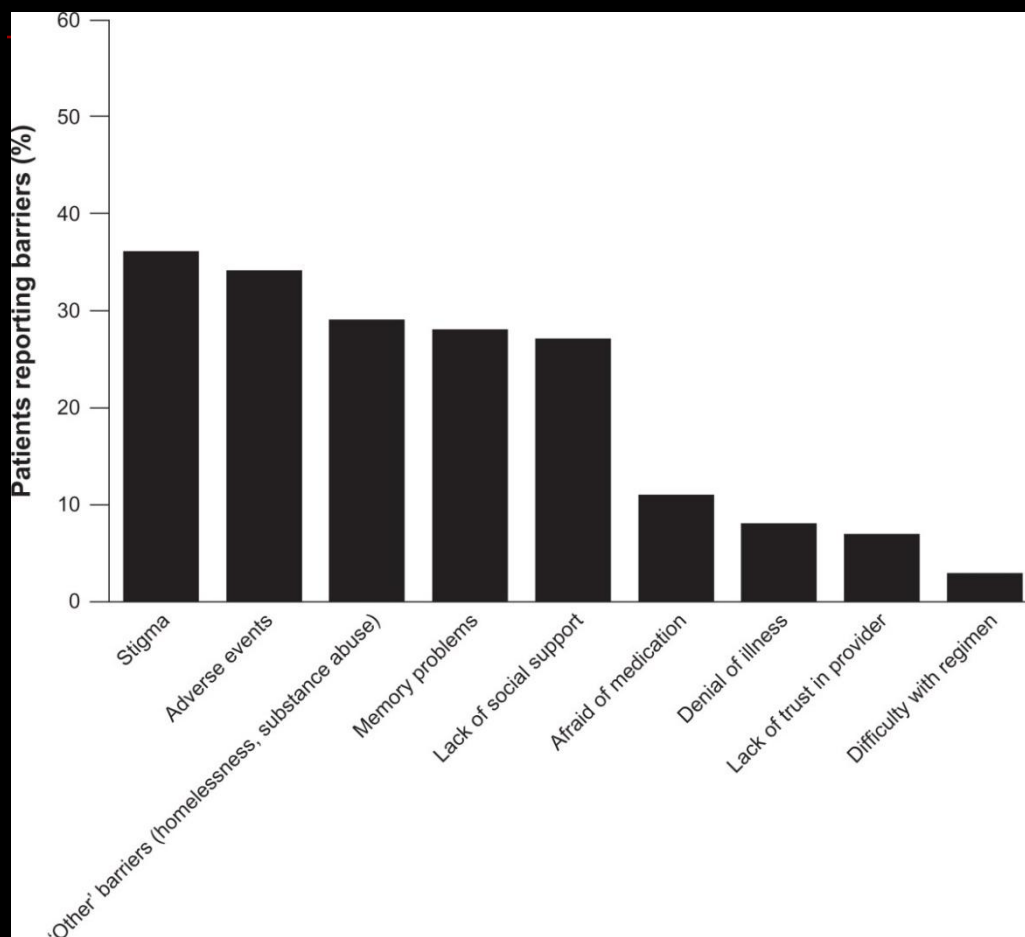
- Назначенный режим терапии не соблюдают **не менее 50% больных шизофренией** → неудача лечения, развитие рецидива, госпитализация и повышенный риск суицида, значительное повышение экономических затрат
- В большом двойном слепом РКИ CATIE (57 центров в США, 1432 пациента, 2001-2004 гг.) частота отмены антипсихотиков II поколения у больных шизофренией колебалась от 64 до 82%
- Побочные эффекты, наиболее часто приводящие к непереносимости:
экстрапирамидные расстройства, дисфория, прибавка веса, нарушение сексуальных функций и сонливость



Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002;63: 1121-8.

Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. // *N. Engl. J. Med.*, 2005. - V. 353. - P. 1209-1223.

Причины плохой приверженности фармакотерапии у больных шизофренией



Peuskens J. The management of schizophrenia: focus on extended-release quetiapine fumarate. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011; 7: 549–564.

Достоинства и недостатки антипсихотиков

Группа антипсихотиков	Достоинства	Недостатки
Типичные (I поколение)	Быстрое купирование острых состояний Более низкая цена – стоимость лечения??? Более низкий риск метаболических расстройств	Не эффективны при негативных симптомах Неселективность → много побочных эффектов, в т. ч. экстрапирамидные расстройства и гиперпролактинемия, Значительно выше риск нейролептического синдрома
Атипичные (II поколение)	Эффективны при позитивных и негативных симптомах Улучшение когнитивных функций. Низкий риск экстрапирамидных расстройств и гиперпролактинемии Более высокая приверженность лечению.	Метаболические НР → отдаленные последствия???

Общая характеристика типичных антипсихотиков

- Более эффективны при лечении

ПОЗИТИВНЫХ, чем
негативных
СИМПТОМОВ

Сходны по
антипсихотическому
действию, различаются по
мощности (потентности)
и побочным эффектам.



Общая характеристика типичных антипсихотиков



- Для развития полного терапевтического эффекта требуется 2–6 недель.
- Латентный период антипсихотического эффекта (редукции бреда, галлюцинаций) длится более 5 дней
- Седативный эффект наступает значительно быстрее

Общая характеристика атипичных антипсихотиков

- Группа препаратов, **гетерогенная** с точки зрения как нейромедиаторных механизмов действия, спектра основных и дополнительных психотропных эффектов, так и нежелательных явлений.



Клиническая классификация типичных антипсихотиков



- **Седативные**
(непосредственно после приема оказывающие **затормаживающий эффект**):
левомепромазин, хлорпромазин, промазин, хлорпротиксен, алимемазин, перициазин и др.
- **Инцизивные (с мощным глобальным антипсихотическим действием):** *галоперидол, зуклопентиксол, пипотиазин, тиопроперазин, трифлуоперазин, флуфеназин.*
- **Дезингибирующие (обладающие растормаживающим, активирующим действием):** *сульпирид, карбидин и др.*

Классификация антипсихотиков I поколения (химическая структура)

- Производные фенотиазина
- Производные бутирофенона
- Производные тиоксантена
- Других групп:
 - Производные дибензооксазепина (локсапин)
 - Производные дифенилбутилпиперидина (пимозид, моперон, перфлуридол, флушпирилен)
 - Производные бензамида (сульпирид, сультоприд, тиаприд)
 - Производные дигидроиндоламида (молиндон, дикарбин)
- и др.



ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА

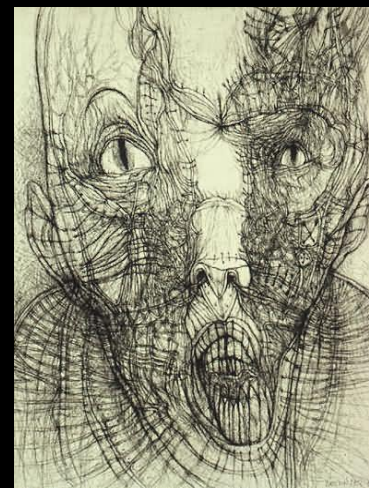
- С алифатическим радикалом
- С пиперазиновым радикалом
- С пиперидиновым радикалом



Производные фенотиазина с алифатическим радикалом

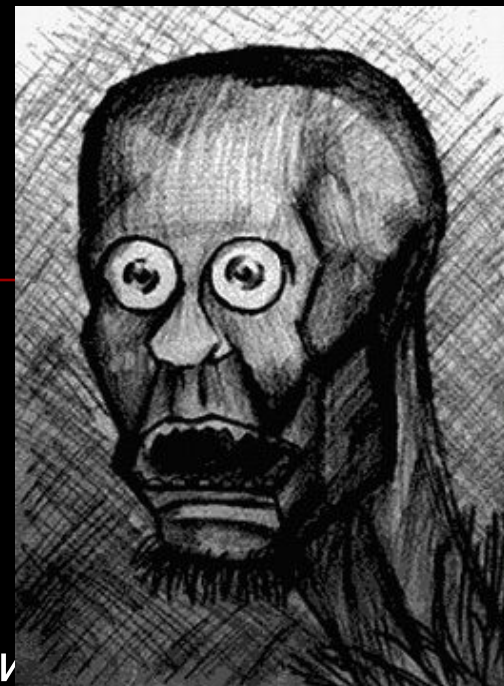
- **Хлорпромазина** гидрохлорид (Аминазин)
- **Левомепромазина** гидрохлорид (Тизерцин)
- **Промазина** гидрохлорид (Пропазин)

Характерно **выраженное седативное действие**, умеренное антихолинергическое, умеренная способность вызывать экстрапирамидные расстройства (ЭПР), при ЭПР преобладают **гипокинезы**



Производные фенотиазина с пиперазиновым радикалом

- Прохлорперазина малеат (метеразин)
- Перфеназина гидрохлорид (этаперазин)
- Трифлюоперазина гидрохлорид (трифтазин, стелазин)
- Метофеназат -дифумарат, диэтансульфонат (френолон)
- Тиопроперазина диметансульфонат (мажептил)
- Флюфеназина гидрохлорид (фторфеназин, модитен, миренил)
- Флюфеназина деканоат (модитен-депо, миренил-ретард)



Сильно блокируют дофаминовые рецепторы, слабо — адрено- и холинорецепторы, слабо выраженное седативное и антихолинергическое действие, сильно выраженная способность вызывать ЭПР. Характерно **психоактивирующее** действие, при ЭПР - **гиперкинезы**.

Производные фенотиазина с пиперидиновым радикалом

- Перициазин (неулептил)
- Тиоридазина гидрохлорид (меллерил, сонапакс)
- Алимемазина гидротартрат (терален)
- Пипотиазин (пипортил)



Характерно умеренное **сбалансированное** действие, реже вызывают ЭПР, выраженное антихолинергическое действие

ПРОИЗВОДНЫЕ БУТИРОФЕНОНА

- Галоперидол (галдол)
- Дроперидол
- Трифлуперидол
(триседил)
- Бенперидол
(френактил)
- Пимозид (орап)
- Флуспирилен (имап)
- Пенфлуридол (семап)



По действию сходны с фенотиазинами с пиперазиновым радикалом

ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОКСАНТЕНА

- Хлорпротиксена гидрохлорид
- Флупентиксол
- Хлорпентиксол



По действию сходны с фенотиазинами с пиперидиновым радикалом

Мощные антипсихотики

~~высокое сродство к D2 рецепторам:~~

- Галоперидол
- Тиотиксин
- Трифторпиразин
- Пимозид
- Флуфеназин



Мощные типичные антипсихотики

- Препараты, эффективные в дозе менее 80 мг/сут, при их использовании *выше риск экстрапирамидных расстройств* (пиперазиновые фенотиазины и бутирофеноны)
- Для коррекции экстрапирамидных расстройств – центральные холинолитики (тригексифенидил [Циклодол]).



Мощные антипсихотики - польза и риск

- Чем выше степень связывания с D2 рецепторами:
 - Тем выше эффективность
 - Чаще экстрапирамидные расстройства
 - Чаще поздняя дискинезия
- Меньше когнитивных проблем
 - Меньше седация
 - Меньше антихолинергических эффектов
- Меньше сердечно-сосудистых побочных эффектов



Слабые антипсихотики

низкое сродство к
D2 рецепторам

Тиоридази

н

Хлопромазин

Мезоридаз

ин



Слабые антипсихотики - польза и риск

- Чем ниже степень связывания с D2 - рецепторами:

- Тем ниже эффективность
- Меньше экстрапирамидных расстройств
- Меньше частота поздней дискинезии

Больше когнитивных проблем

- Больше седация
- Больше антихолинергических эффектов

Больше сердечно-сосудистых и других ПЭ



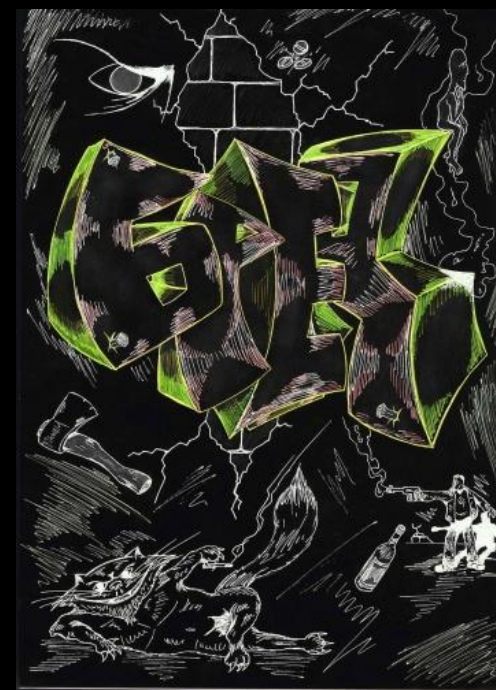
Антипсихотики средней мощности

Перфеназин

Молиндон

Локсапин

Прохлорперазин



Взаимодействие типичных нейролептиков с другими психотропными веществами

Трициклические антидепрессанты	Повышение концентрации в крови обеих групп препаратов
Барбитураты	Ускорение метаболизма антипсихотиков, чрезмерная седация, гипотензия
Ингибиторы МАО	Потенцирование угнетения ЦНС
Алкоголь, никотин	Снижение концентрации антипсихотиков в крови
Антихолинергические препараты	Снижение всасывания антипсихотиков, антихолинергическая токсичность

Антипсихотики II поколения - атипичные

- Клозапин (Азалептин),
- Оланзапин (Зипрекса)
- Кветиапин (Сероквель)
- Зипрасидон (Зелдокс)
- Арипипразол (Абилифай)
- Рисперидон (Рисполет)
- Палиперидон (Инвега)
- Амисульприд (Солиан)
- **Карипразин**



ЛС	Dopamine D2	Serotonin 5-HT 2A	Muscarinic M1	Histamine H1	Alpha Adrenergic A-1
Aripiprazole	3+	3+	0	2+	2+
Clozapine	2+	3+	3+	3+	3+
Olanzapine	2+	3+	3+	2+	2+
Paliperidone	3+	3+	0	2+	3+
Quetiapine	1+	1+	3+	3+	3+
Risperidone	3+	3+	0	0	2+
Ziprasidone	3+	3+	0	0	3+

Клозапин

- Первый из атипичных антипсихотиков.
Относительно слабый D2-блокатор, блокирует D4 –рецепторы, сильный блокатор 5-HT_{2A}, H₁, альфа₁, альфа₂, мускариновых рецепторов.
- Экстрапирамидных нарушений практически не вызывает (связывают с мощным антихолинергическим эффектом) в отличие от других антипсихотиков, но в большей степени вызывает увеличение массы тела, что необходимо учитывать при назначении больным ожирением и сахарным диабетом.
- Агранулоцитоз (примерно у 1%)
- Предпочтительно применять в случаях, резистентных к другим антипсихотикам психозов.



Карипразин



- Зарегистрирован в США 17 сентября 2015 г. для лечения шизофрении и БАР
- Изучается у больных депрессией
- **частичный агонист дофаминовых D3/D2-рецепторов** с преимущественным воздействием на D3-рецепторы
- Обладает высокой аффинностью к серотониновым рецепторам 5-HT2B , меньшей – к рецепторам человека 5-HT1A (частичный агонист)
- антагонист 5-HT2B -рецептора. → **благоприятный эффект на негативные симптомы и когнитивную дисфункцию,**
- Эффективен **для терапии негативных симптомов, резистентных к другим препаратам**
- Не оказывает отрицательного влияния на метаболические показатели, уровень пролактина и интервал Q–T, НО: **экстрапирамидные расстройства**

Палиперидон



- Метаболит rispеридона, отличается отсутствием одной гидроксильной группы.
- Предположительно механизм действия препарата аналогичен rispеридону, хотя плохо изучен.
- **Полностью лишен антихолинергических эффектов**
- Оказывает пролонгированное действие, вводится 1 р/сут
- Есть инъекционная **пролонгированная депо-форма** палиперидона пальмитат (1 раз/месяц)

ВЫРАЖЕННОСТЬ СЕДАЦИИ У АТИПИЧНЫХ АНТИПСИХОТИКОВ

Сертиндол отличается от других атипичных антипсихотиков практически полным отсутствием седации (Raggi et al, 2004; Lublin, 2005)

Сертиндол	Нет седации
Амисульприд	Некоторая седация
Арипипразол	Некоторая седация
Рisperидон	Некоторая седация
Зипразидон	Некоторая седация
Оланзапин	Умеренная седация
Кветиапин	Умеренная седация
Клозапин	Выраженная седация

Сравнение метаболических эффектов атипичных антипсихотиков

ЛС	Прибавка веса	Риск сахарного диабета	Дислипидемия
Клозапин	+++	+	+
Оланзапин	+++	+	+
Рisperидон	+	пд	пд
Кветиапин	+	пд	пд
Арипипразол	+/-	+/-	+/-
Зипразидон	+/-	+/-	+/-

Прибавка массы тела в течение 1 года

Препарат	Прибавка массы (кг)
Арипипразол	1
Амисульприд	1,5
Кветиапин	2-3
Рisperидон	2-3
Оланзапин	>6
Клозапин	>6

Метаболические побочные эффекты – мета-анализ данных, полученных в непосредственных сравнительных РКИ (n=48) антипсихотиков II поколения

- **Прибавка в весе:**
 - **Оланзапин** - больше, чем все другие ЛС
 - Клозапин – больше, чем рисперидон
 - Рisperидон – больше, чем амисульприд
 - Сертиндол – больше, чем рисперидон
- **Повышение уровня холестерина:**
 - **Оланзапин** - больше, чем аripипразол, рисперидон и zipразидон
 - Кветиапин – больше, чем рисперидон и zipразидон
- **Повышение уровня глюкозы:**
 - **Оланзапин** – больше, чем амисульприд, аripипразол, кветиапин, рисперидон и zipразидон; нет различий с клозапином



Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. 2010 Nov;123(2-3):225-33.

Экстрапирамидные расстройства



- Согласно доказательным данным, приведенным в рекомендациях PORT (The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team), по риску развития ЭПР антипсихотики располагаются в следующем порядке:
высокопотентные препараты I поколения > *среднепотентные препараты I поколения* = *рисперидон* > *низкопотентные препараты I поколения* > *оланзапин, zipразидон* > *кветиапин* > *клозапин*
- Имеющиеся данные не позволяют оценить риск при применении арипипразола

Гиперпролактинемия

- Систематический обзор 78 исследований:
- Типичные антипсихотики вызывают гиперпролактинемия в среднем у 75% больных, депо-формы – у 33-35%, но продолжительность исследований до 6 мес.
- Среди атипичных антипсихотиков наиболее выраженное влияние на уровень пролактина оказывают рисперидон и сульпирид.
- Минимальное влияние уровень пролактина – кветиапин, оланзапин и арипипразол
- **НО:**
- Оланзапин в дозах выше 30 мг/сут вызывает гиперпролактинемия в равной степени с рисперидоном
- Кветиапин в дозах до 750 мг/сут не повышал риск развития гиперпролактинемия по сравнению с плацебо
- В мета-анализе 212 РКИ отмена препарата в связи с гиперпролактинемия по отношению к плацебо составляла 0:22 для арипипразола (min) – 1:30 для палиперидона (max)



Bargiota SI1, Bonotis KS1, Messinis IE2, Angelopoulos NV1. The Effects of Antipsychotics on Prolactin Levels and Women's Menstruation. *Schizophr Res Treatment*. 2013;2013:502697.
Kapur S, et al. 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *Am J Psychiatry*. 1998 Jul; 155(7):921-8.
Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):940
Arvanitis LA, Miller BG, the Seroquel Trial 13 study group. Multiple fixed doses of 'Seroquel' (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry* 1997;42:233-46

Нарушение сексуальных функций у мужчин с шизофренией, получающих атипичные антипсихотики

- Распространенность сексуальных нарушений у мужчин при лечении антипсихотиками, по данным разных авторов, колеблется от **12% до 100%**
- Сам психоз значительно повышает риск развития сексуальных нарушений, однако лекарственная терапия вносит существенный вклад в их развитие
- С сексуальной дисфункцией, наиболее часто ассоциируются «пролактин-повышающие» препараты
- По данным мета-анализа, частота **сексуальных расстройств при применении кветиапина, клозапина, арипипразола и оланзапина колеблется от 0 до 19%, при применении рисперидона достигает 63%**



La A, Duffy D, et al. Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review part II: antipsychotics. *Pharmacopsychiatry*. 2013 Sep;46(6):201-8.

Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TR, Jones PB. Non-neurological and metabolic side effects in the Cost Utility of the Latest Antipsychotics in Schizophrenia Randomised Controlled Trial (CULASS-1). *Schizophr Res*. 2013 Mar;144(1-3):80-6. Штарк Л. Н. Сексуальные дисфункции у мужчин с расстройствами шизофренического спектра в процессе терапии атипичными антипсихотиками. Автореферат дис. к. м. н.: МоскваТолге А, Conca, 2012.- 25 стр. Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Clin Psychopharmacol*. 2011 May;26(3):130-40.

Отдаленные нейрокогнитивные эффекты антипсихотиков при шизофрении

Мета-анализ 9 РКИ:

- В целом **наиболее позитивные эффекты** на нейрокогнитивные функции **оказывали кветиапин и оланзапин**, далее следовали **рисперидон, зипразидон, амисульприд и галоперидол.**



Désaméricq G, Schurhoff F, Meary A, et al. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2014 Feb;70(2):127-34.

Table 2
Relative Adverse Effect Incidence of Antipsychotics

	Sedation	EPS	Anticholinergic	Orthostasis	Seizures	Prolactin Elevation	Weight Gain
Typical Low Potency							
Chlorpromazine	High	Moderate	Moderate	High	Moderate	Moderate	Low
Thioridazine	High	Low	High	High	Low	Very high	Moderate
Typical High Potency							
Trifluoperazine	Low	High	Low	Low	Moderate	Moderate	Low
Fluphenazine	Low	Very high	Low	Low	Low	Moderate	Low
Thiothixene	Low	High	Low	Low	Low	Moderate	Low
Haloperidol	Very low	Very high	Very low	Very low	Low	Moderate	Low
Loxapine	Moderate	High	Low	Moderate	Low	Moderate	Very low
Molindone	Very low	High	Low	Low	Low	Moderate	Very low
Atypicals							
Clozapine	High	Very low	High	High	High	0	High
Risperidone	Moderate	Very low*	Low	Moderate	Low	0 to moderate††	Low
Olanzapine	Moderate	Very low†	Moderate	Low	Low	Very low	Moderate
Quetiapine	Moderate	Very low	Low	Low	Low	0	Low
Ziprasidone	Low	Very low	Low	Low	Low	0	Very low
Aripiprazole	Low	Very low	Low	Low	Low	0	Very low

* Very low dosages (<8 mg/day); † With dosages <20 mg/day; †† Dose related. EPS: extrapyramidal symptoms.