

Клиническая фармакология антипсихотических препаратов

Попов М.Ю.

ведущий научный сотрудник
отделения клинико-экспериментальных
исследований новых психотропных средств
НИПНИ имени В.М. Бехтерева

Концепция психоза

- Наличие бреда и/или галлюцинаций (при отсутствии понимания болезненной природы последних)
 - наиболее узкое определение
- Тотальное расстройство психической деятельности – нарушение адекватного отражения реальности

Неспецифичность психоза

- Психоз – индикатор остроты/тяжести
- Расстройства, для диагностики которых требуется наличие психоза:
 - Шизофрения, шизоаффективное расстройство, психозы, связанные с употреблением ПАВ и др.
- Психоз может встречаться:
 - Аффективные расстройства, болезнь Альцгеймера и др.

Диагнозы DSM-IV

- Шизофрения
 - симптомы \geq 6 месяцев
- Шизофреноформное расстройство
 - симптомы 1 - 6 месяцев
- Краткое психотическое расстройство
 - симптомы 1 день - 1 месяц

Эпидемиология шизофрении

- 1-2% в популяции
- 2 миллиона диагнозов в США
- Средний возраст начала болезни около 25 лет
- Мужчины = женщины по распространенности.
Мужчины:
 - Раньше заболевают
 - Хуже преморбид
 - Хуже прогноз

Симптомы шизофрении

Позитивные

Галлюцинации

Бред

Дезорганизация
мышления

Нарушение поведения

Негативные

Уплотнение

эмоций

Алогия

Абулия

Ангедония

Бесчувствие

Когнитивны

е

Внимание

Обучение

Память

Аффективны

е

Депрессия

Тревога

Агрессия

Враждебность

Импульсивност

ь

Возбуждение

Позитивные с-мы включают бред, галлюцинации, нарушение мышления



Негативные с-мы включают социальную отгороженность, снижение мотивации, сглаженность аффекта, обеднение речи, нарушение самообслуживания, гигиены

Негативные симптомы

- Первичные – «дефицитарные»
- Вторичные
 - депрессия
 - ЭПС
 - позитивные симптомы
 - госпитализм

Выраженность негативных симптомов определяет прогноз

Прогноз шизофрении

- 60% низкий уровень функционирования, периодические обострения
- 10% непрерывные госпитализации
- до 30% «выздоровление» = нет симптомов как минимум 5 лет

Терапия влияет на прогноз !!

Патофизиология шизофрении

Патофизиология шизофрении

- Нарушение ДА передачи
- Возобновление интереса к роли серотонина
- Нарушение взаимодействия корковых и среднемозговых структур с вовлечением различных медиаторов

Нейрохимическое действие АПП

- D2 антагонисты
- Комбинированные 5HT_{2A}/D₂ антагонисты
- Агонисты/антагонисты
Селективные антагонисты

Дофаминовая гипотеза шизофрении

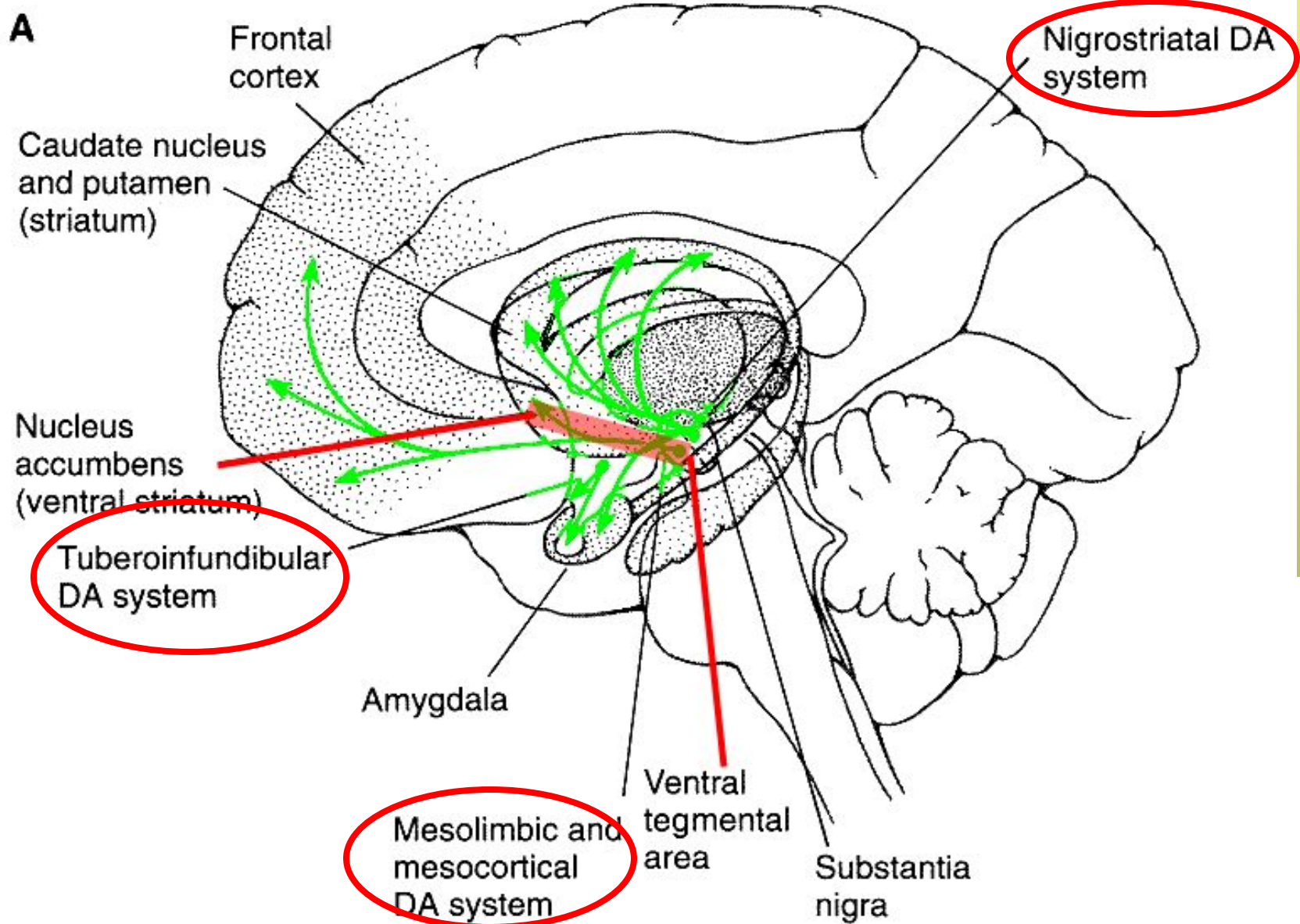
- ❑ Препараты, стимулирующие ДА и НА передачу в ЦНС, вызывают психоз, напоминая позитивные симптомы шизофрении
- ❑ Малые дозы амфетамина провоцируют обострение шизофрении у пациентов в ремиссии
- ❑ Carlsson & Lindqvist (1963) впервые предположили, что галоперидол и аминазин уменьшают симптомы шизофрении путем блокады ДА рецепторов и снижения дофаминергических процессов
- ❑ Все известные препараты, обладающие антипсихотической эффективностью, характеризуются способностью блокировать D2-дофаминовые рецепторы
- ❑ Отмечена корреляция между клинической эффективностью классических антипсихотиков и их сродством к ДА рецепторам

Дофаминовая гипотеза шизофрении

Но

- ❑ Отсутствует корреляция между нейробиологическими знаками, отражающими снижение ДА процессов, и динамикой развития клинического эффекта нейролептиков
- ❑ Развитие специфического действия нейролептиков не связано непосредственно с их острыми нейрхимическими эффектами
- ❑ Антипсихотический эффект связан с нейрхимическими изменениями, развивающимися вторично по отношению к дофаминонегативному действию

Дофаминергические пути ЦНС



Мезолимбическая система

- Анатомия
 - ДА проекции из среднего мозга (ventral tegmentum) в лимбические структуры (nucl. accumbens)
- Функция
 - Эмоции, получение удовольствия от ПАВ и др.
- Клиническое значение
 - Гиперактивность мезолимбической системы:
позитивная симптоматика - «мезолимбическая дофаминовая гипотеза позитивных симптомов психоза»
агрессия (особенно при нарушении серотонинергического контроля импульсивного поведения)

Нигростриальная система

- Анатомия
 - ДА проекции из ствола мозга (substantia nigra) в базальные ганглии
- Функция
 - Часть экстрапирамидной системы, регулирующей двигательную активность
- Клиническое значение
 - Блокада ДА рецепторов:
ЭПС
 - Увеличение количества или чувствительности ДА рецепторов:
поздняя дискинезия

Тубероинфундибулярная система

- Анатомия
 - ДА проекции из гипоталамуса в переднюю долю гипофиза
- Функция
 - Контроль секреции пролактина
Обычно эти нейроны активны и ингибируют секрецию пролактина. В послеродовом периоде их активность снижается. То же при медикаментозной блокаде
- Клиническое значение
 - Снижение функциональной активности:
↑ **уровня пролактина** (галакторея, аменорея, остеопороз, сексуальная дисфункция ?)

Участие в патогенезе шизофрении

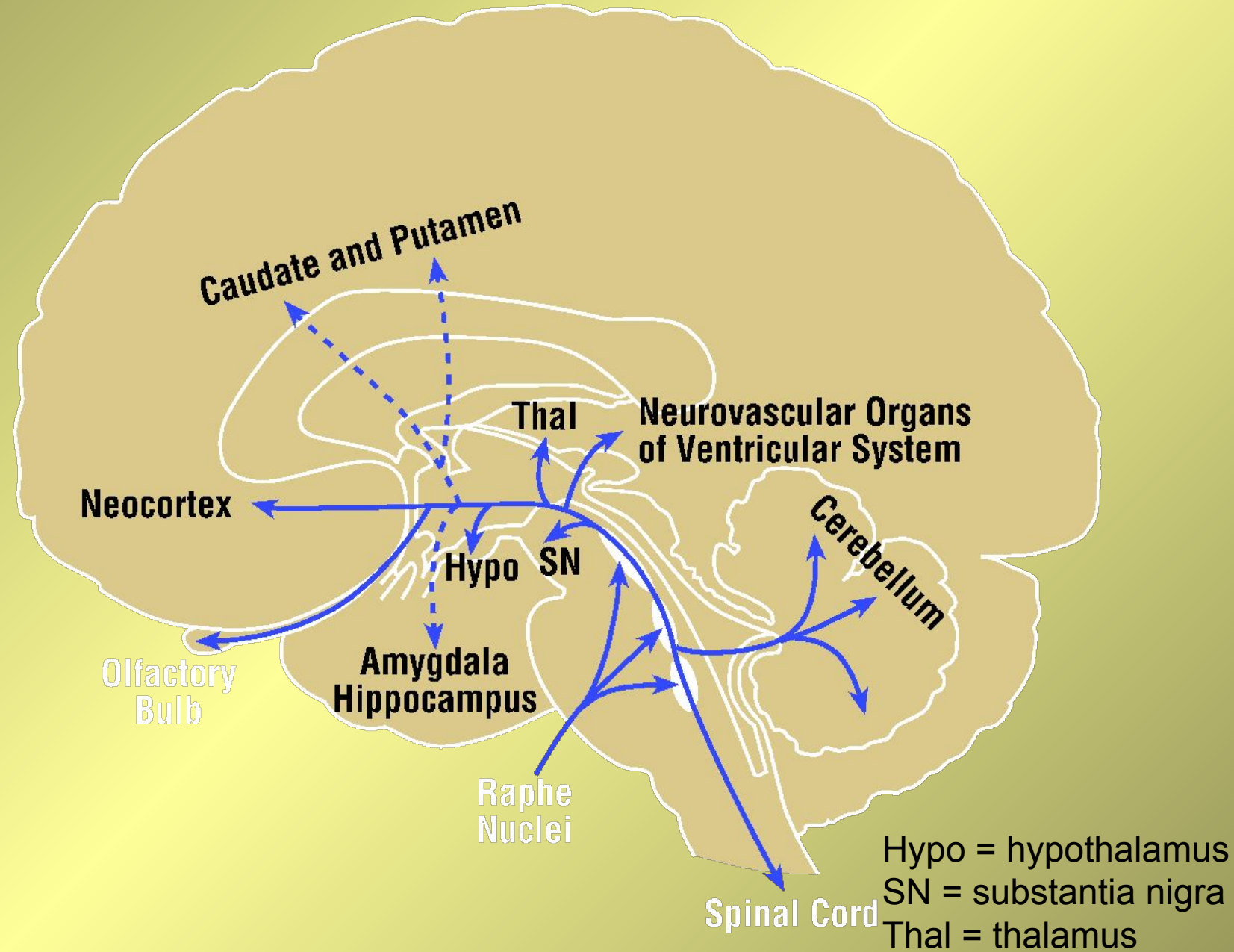
Помимо ДА, в патогенез шизофрении вовлечен ряд других нейрохимических систем

- Серотонинергическая система
- Адренергические системы
- Вторичные посредники
 - G-белки – нарушение внутриклеточной передачи сигнала

Шизофрения - серотониновая гипотеза

- ❑ Атипичные антипсихотические препараты – блокируют 5HT рецепторы; корреляция между антипсихотической эффективностью препарата и степенью его сродства к ДА рецепторам – не столь строгая
- ❑ Ряд психотомиметиков обладают серотонопозитивным действием (LSD)
- ❑ У больных шизофренией отмечаются структурные и функциональные нарушения в серотонинергической системе
- ❑ Дисфункция на уровне серотонина имеет значение в патофизиологии шизофрении

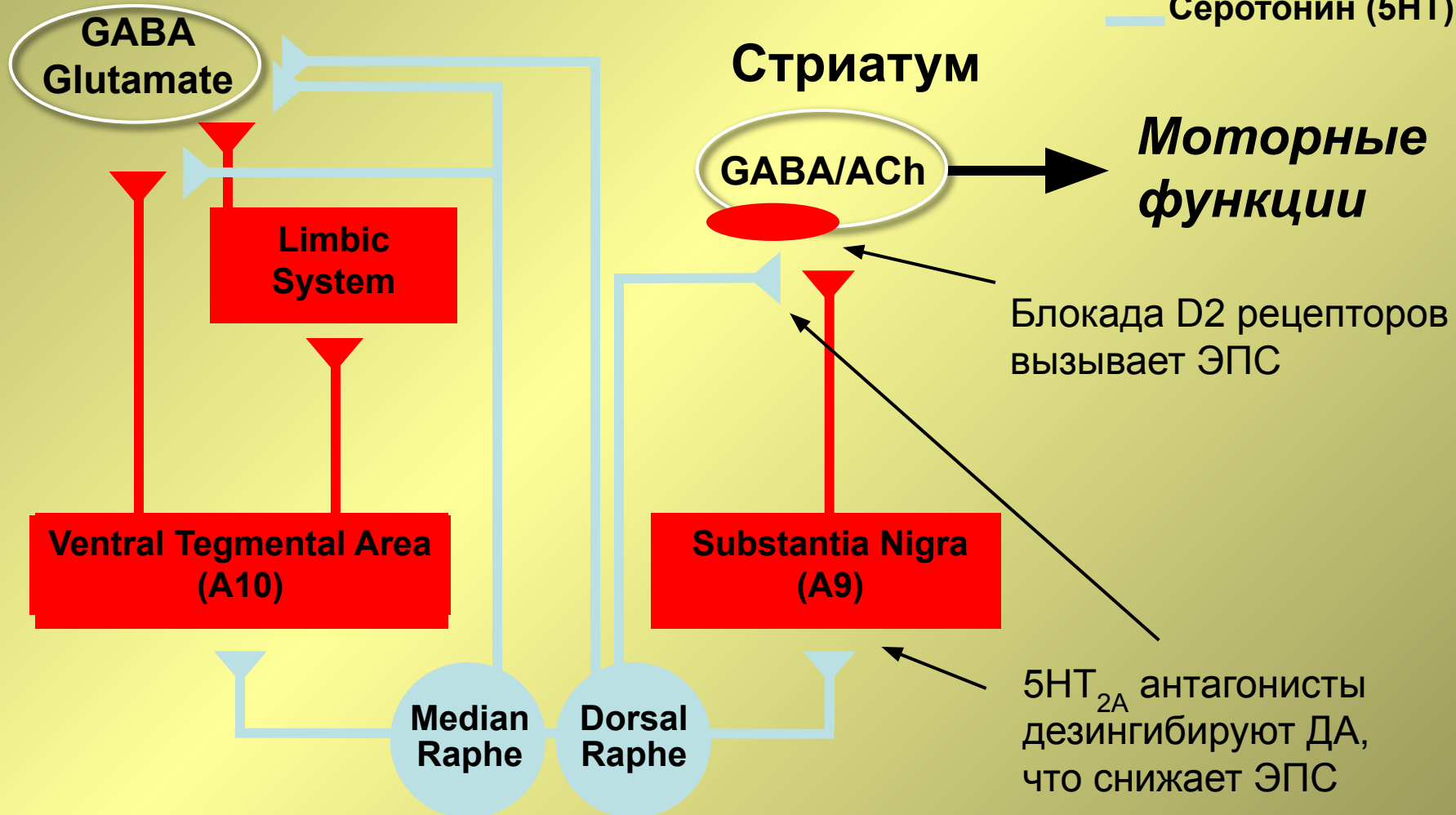
Серотонинергические системы мозга



Взаимодействие серотонина и дофамина

Префронтальная кора

— Дофамин (DA)
— Серотонин (5HT)



Шизофрения - ВАК-гипотеза

- ❑ Антагонисты ВАК – пропсихотический эффект (фенциклидин, кетамин)
- ❑ ВАК (глутамат) – медиатор возбуждения: снижение активности – уменьшение мотивации, побуждений и т.д.
- ❑ Клинические исследования ВАК-потенцирующих препаратов – отчетливый эффект в отношении негативной симптоматики и возможный эффект в отношении позитивных и когнитивных симптомов
- ❑ Эффект клозапина в отношении негативных и когнитивных симптомов может быть связан с его активирующим действием на ВАК-рецепторный комплекс
- ❑ Данные преклинических и клинических исследований - гиподисфункция ВАК играет важную роль в патофизиологии шизофрении (позитивные и негативные симптомы)

Взаимодействие серотонина, ВАК и дофамина

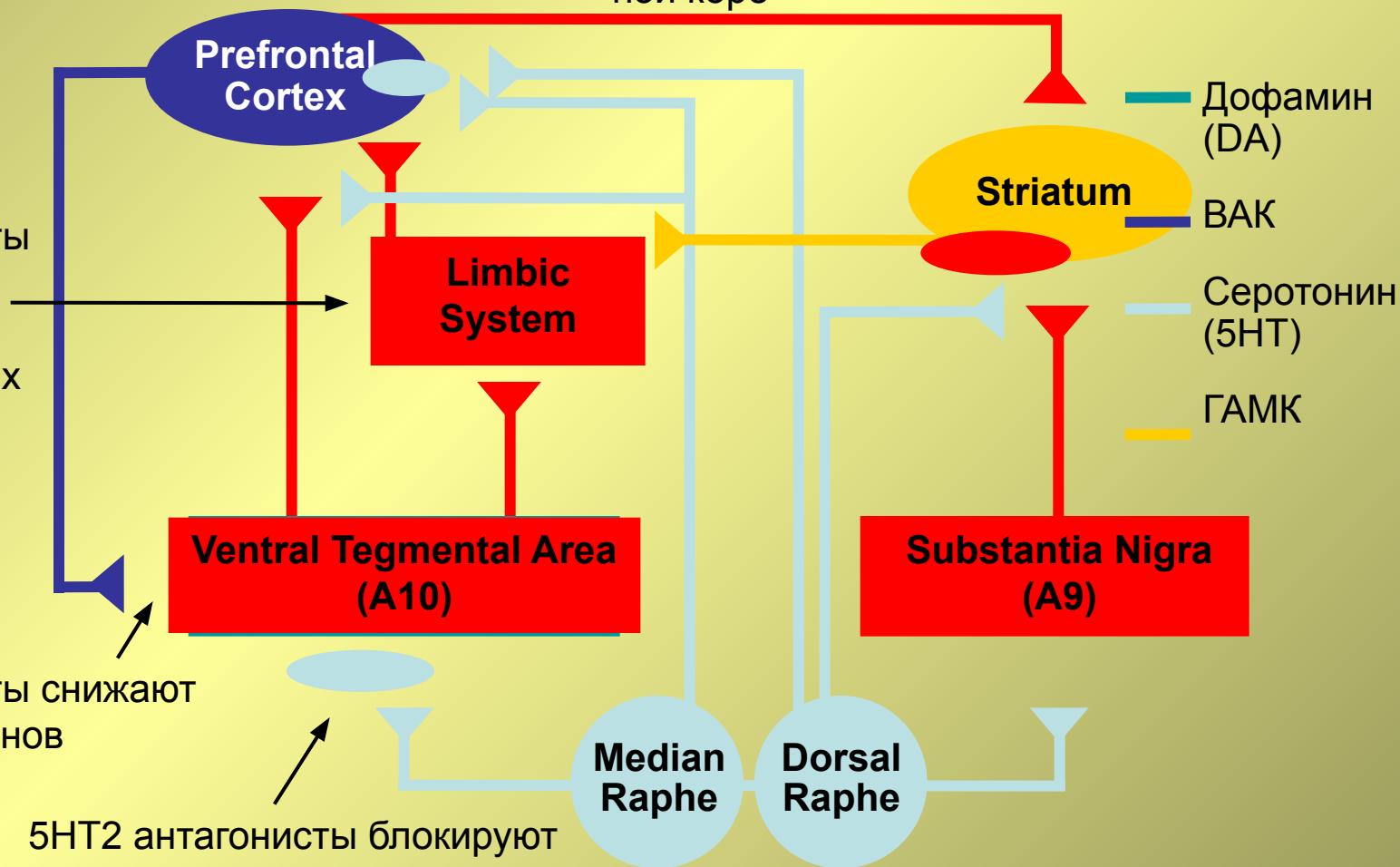
NMDA антагонисты увеличивают внеклеточный уровень 5HT в префронтальной коре

5HT2A антагонисты восстанавливают ДА-ергическую передачу в префронтальной коре

NMDA антагонисты увеличивают высвобождение ДА в лимбических областях

NMDA антагонисты снижают активность нейронов tegmentum

5HT2 антагонисты блокируют эффекты NMDA антагонистов



Гипотетическое значение нейрохимических нарушений в патогенезе шизофрении

- Патопфизиология шизофрении – нарушения на уровне трех нейромедиаторных систем (дофамин-, серотонин-, ВАРгергической)
- Первичная «поломка» может происходить на уровне одной из систем, проявляясь клиническими симптомами, регистрируемыми в дебюте заболевания
- Важная роль в поддержании нейрохимического гомеостаза в «психотическом мозге» принадлежит временному фактору, который инициирует механизм «включения/выключения» медиаторных систем, определяющий трансформацию симптоматики в процессе развития болезни

Этиология шизофрении

- Наследственность отягощена в 10% случаев
- Пренатальная биологическая травма в 5-10% случаев
 - вирусные инфекции, интоксикации, гипоксия и т.д.
- Перинатальная патология
- Гипотезы
 - нейроонтогенетическая
 - нейродегенеративная

Нейроонтогенетическая гипотеза

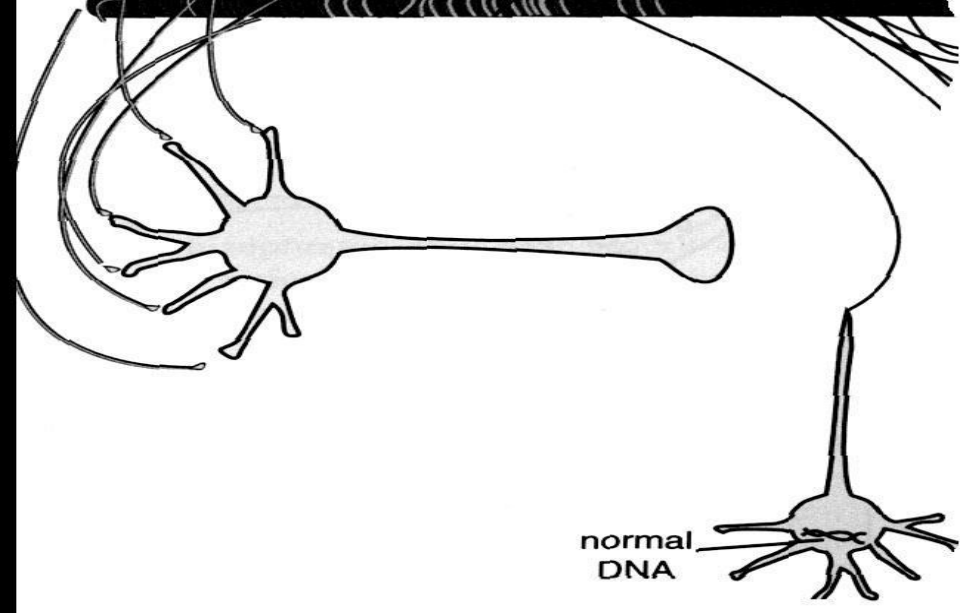
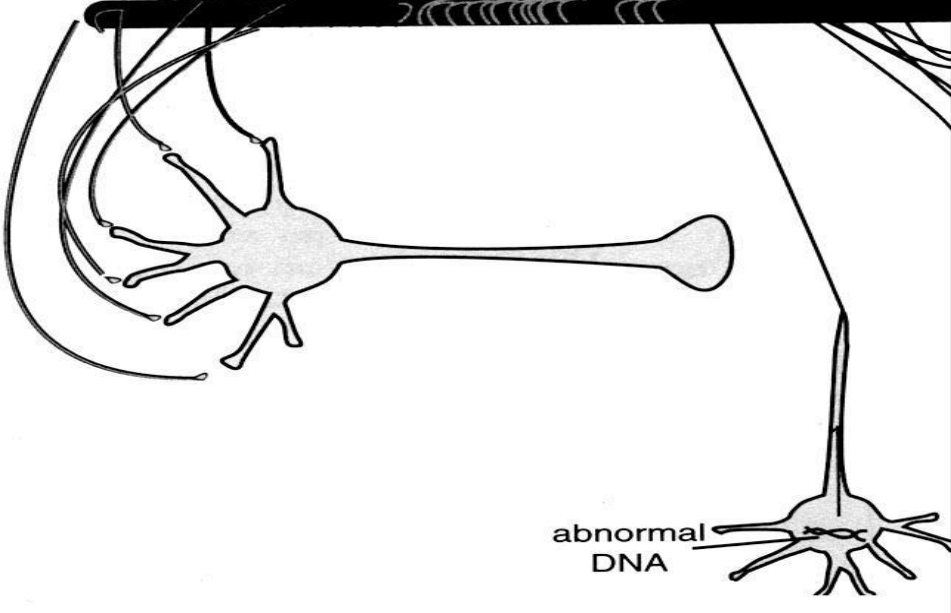
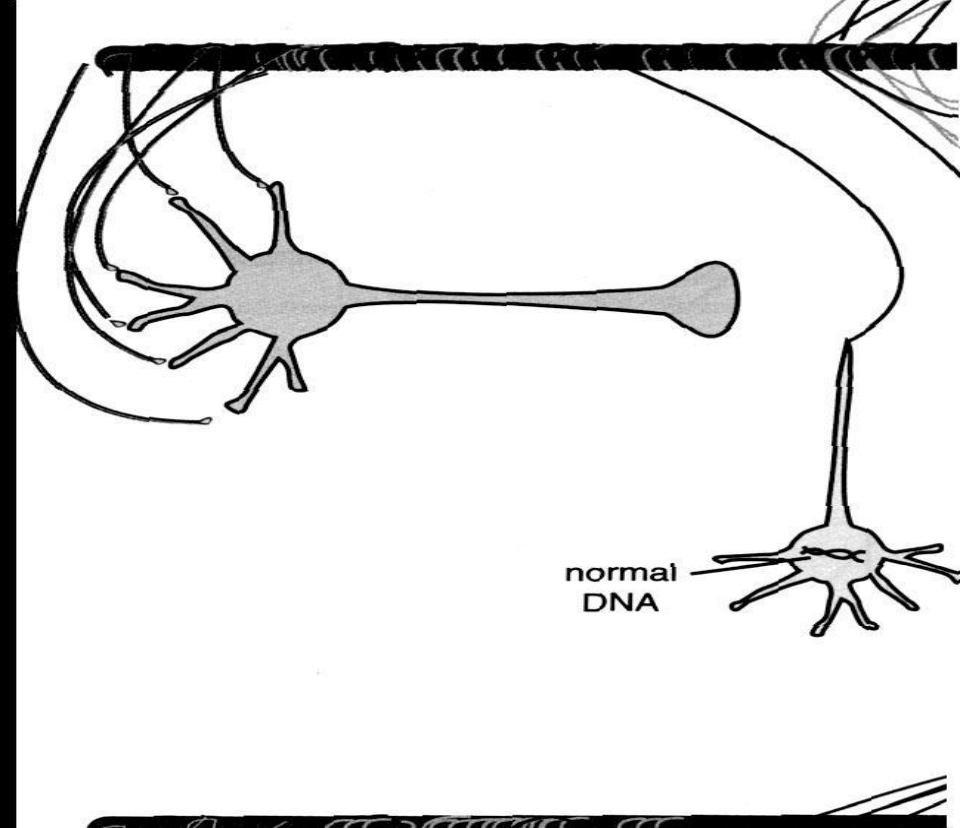
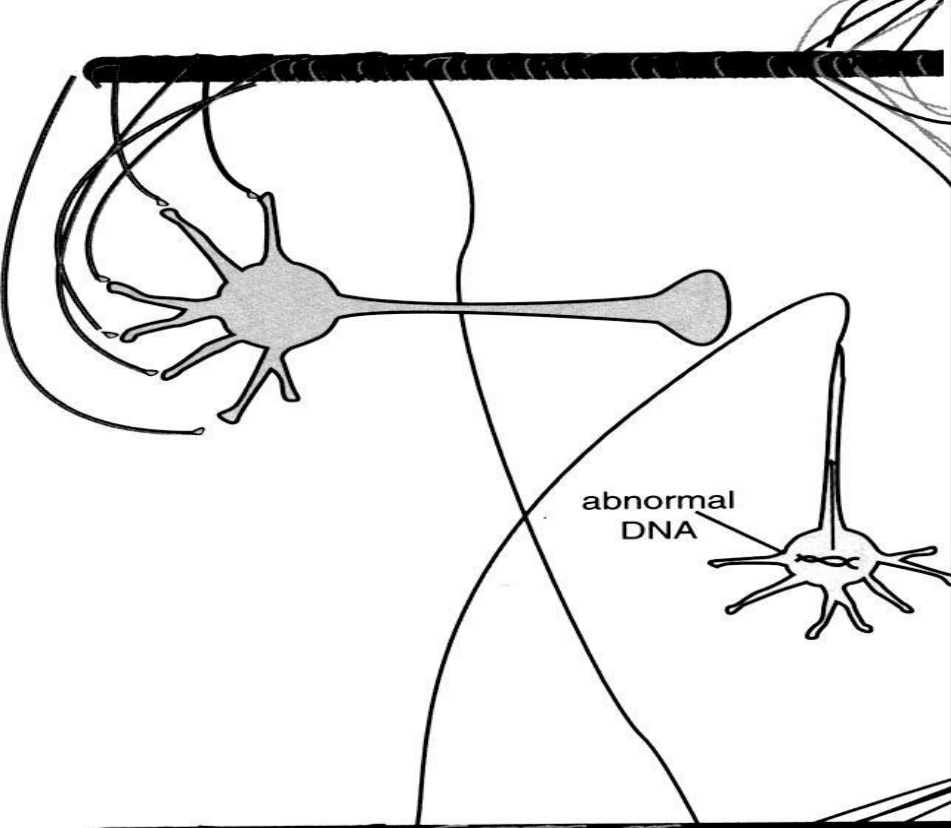
Нарушение развития головного мозга плода на ранних этапах (на этапе миграции нейронов)

- Генетические факторы (близнецовый метод)
- Пре- и перинатальные вредности

Генетическая поломка либо травмирующее воздействие на нейроны вызывают явные структурные нарушения либо более «мягкие» аномалии, такие как:

- Гибель отдельных нейронов
- Нарушение миграции нейронов
- Нарушение формирования синапсов

«Уязвимость» не проявляется до возраста около 15-20 лет (периодом заболевания), когда аномально сформированные синапсы «не справляются» с предъявляемой нагрузкой



Значение генетического фактора

аномальный ген → экспрессия → аберрантный продукт



неадекватное функционирование клетки

- Полигенность наследования - каждый ген вносит свой вклад
- Наследуется не болезнь, а уязвимость
- Экспрессия аномальных генов может требовать наличия определенных средовых факторов (стрессы и т.п.)
- Гипотетические терапевтические мишени
 - Влияние на транскрипцию аномального гена
 - Компенсация влияния аберрантных продуктов

Нейродегенеративная гипотеза

- Методы нейровизуализации
Обнаружены структурные и функциональные нарушения, в основе которых, вероятно, лежит нейродегенеративный процесс)
- Клинически - прогрессивность течения
Нарастающее ухудшение функционирования
- Снижение терапевтической чувствительности
Увеличение времени достижения ремиссии
Резидуальные симптомы
Развитие терапевтической резистентности

Психоз - повреждающий фактор !

Психоз как нейротоксический фактор

- Обострение – активация ДА процессов – нейрохимия острого эпизода
Ремиссия – подавление ДА процессов – «эндогенная абстиненция»
- Повторяющиеся эндогенные циклы обострений и ремиссий, вероятно, связанные с периодическими полярными колебаниями функциональной активности ДА передачи, могут принимать участие в развитии нейродегенеративных изменений нейронов
- Нейродегенеративные изменения (дефицитарные с-мы) являются следствием заболевания (исход), но могут быть обусловлены и влиянием нерационального применения дофаминонегативных препаратов (нейролептиков)
- В развитии нейродегенерации принимает участие ВАК

Нейродегенерация – значение ВАК

Глутамат/аспартат

- Универсальный возбуждающий медиатор
- Диффузное распределение в ЦНС
- Пре- и постсинаптические рецепторы ионо- и метаботропные
- NMDA – смешанный рецептор. Связан с Ca^{++} каналом. Имеет несколько сайтов для аллостерических модуляторов
 - Цинк, полиамины, глицин
 - PCP, магний
- Дефицит ВАКергической передачи может лежать в основе как позитивных, так и негативных симптомов
- ВАК – главный фактор развития нейродегенеративных процессов

Нейродегенерация – значение ВАК

↑ ВАК → открытие Ca^{++} каналов → ↑ в/клеточных энзимов



нейротоксическое действие ← ↑ свободных радикалов

- Данный процесс лежит в основе нейродегенерации при различных психических и неврологических заболеваниях (шизофрения, б-нь Альцгеймера, б-нь Паркинсона, инсульт)
- Локализация нейродегенерации при шизофрении мезокортикальные ДА проекции, а также глутаматергические проекции из коры обратно в подкорковые структуры
- Гипотетическое терапевтическое значение – нейропротективные средства
 - NMDA – антагонисты
 - Антагонисты NMDA на уровне аллостерической модуляции рецептора
 - Антиоксиданты (витамин Е, лазароиды)

Смешанная (нейроонтогенетическая + нейродегенеративная) модель

Генетическая программа

↓ ← ранние средовые факторы

Нейроонтогенетические аномалии
(уязвимость, диатез, шизотаксия)

↓ ← поздние средовые факторы

Манифестация психоза, дебют
инициальные симптомы

↓ ← временной фактор

Хроническое течение

↓ ← нейротоксическое действие психоза

Нейродегенерация, исход



Теоретические предпосылки патогенетически направленного применения антипсихотических препаратов



Антипсихотическая терапия – основные показания

Длительная (> 3 мес.)

- Шизофрения
- Другие хронические психозы
- Биполярное расстройство
- Хронические органические психозы
- Синдром Туретта
- Болезнь Гентингтона и др. двигательные расстройства

Кратковременная (< 3 мес.)

- Острая мания
- Психотическая депрессия
- Другие острые психозы
- Делирий и острые органические психозы
- Психозы, вызванные галлюциногенами и психостимуляторами
- Эпизоды двигательного возбуждения
- Непсихиатрические показания (напр., рвота)

Основные мишени антипсихотической терапии



Антипсихотические препараты

- До 90-х годов
 - “Типичные”, традиционные
 - Гипотеза D2-антагонизма
 - ЭПС, поздняя дискинезия
- После 90-х годов
 - “Атипичные”, средства 2-го поколения
 - Модель 5HT₂/D₂ антагонизма
 - Не вызывают ЭПС, не повышают пролактин
 - Увеличение веса, диабет, седативное действие

Традиционные антипсихотические препараты

Синонимы:

- Нейролептики
- Классические антипсихотики
- Антипсихотики первого поколения
- Большие транквилизаторы
- Конвенциональные антипсихотики
- Conventional/typical/first generation antipsychotics

История

- 1950-е гг. – выявлено антипсихотическое действие хлорпромазина (антигистаминного препарата)
- 1960-70-е гг. – механизм действия нейролептиков – блокада D2 дофаминовых рецепторов
- Термин «нейролептик» – «нейролепсия» у пациентов, каталепсия у лабораторных животных
- Поиск новых препаратов на основании соответствующих экспериментальных моделей

Нейрохимическая основа действия традиционных нейролептиков

Блокада D2 дофаминовых рецепторов (вторичные нейрохимические изменения)

- Мезолимбическая система – антипсихотическое действие
- Но D2 блокада – повсеместно:
 - Мезокортикальная система – усугубление негативных и когнитивных расстройств
 - Нигростриальная система – ЭПС
 - Тубероинфундибулярная система – гиперпролактинемия: галакторея, аменорея, нарушение репродуктивной функции, остеопороз, сексуальная дисфункция (?), прибавка веса (?)

Терапевтическая дилемма


Взаимодействие традиционных нейрорептиков с другими рецепторами

- Блокада M1-холинорецепторов
 - антихолинергический синдром
 - ↓ выраженности ЭПС
- Блокада альфа1-адренорецепторов
 - ортостатическая гипотензия
 - седация
- Блокада H1 гистаминовых рецепторов
 - прибавка веса
 - седация

Значение нейрохимических механизмов действия

- Терапевтическое действие
 - выраженность неспецифических эффектов (седативный/активирующий)
- Побочные эффекты, их коррекция
- Отмена, переход на другой препарат
- Взаимодействие препаратов
- Противопоказания
 - в первую очередь соматические

Выраженность антипсихотического эффекта



тиопроперазин (мажептил)
галоперидол
трифлуперидол (триседил)
флуфеназин (модитен)
трифлуоперазин (стелазин, трифтазин)
перфеназин (этаперазин)
пипотиазин (пипортил)
метофеназат (френолон)
хлорпротиксен
хлорпромазин (аминазин)
левопромазин (тизерцин)
тиоридазин (меллерил, сонапакс)
алимемазин (терален)
перициазин (неулептил).


МОЩНОСТЬ ≠
ЭФФЕКТИВНОСТЬ

аффинитет к D2 рецепторам

Эквивалентные дозы нейролептиков

| | Препарат | Доза |
|-----|-----------------------------------|---|
| 1. | Аминазин (эталон) | 300 |
| 2. | Тизерцин | 350 |
| 3. | Хлорпротиксен | 350 |
| 4. | Меллерил | 400 |
| 5. | Сульпирид | 600 |
| 6. | Клопентиксол | 150 |
| 7. | Неулептил | 60 |
| 8. | Этаперазин | 32 |
| 9. | Стелазин(трифтазин) | 20 |
| 10. | Ранндолектил | 20 |
| 11. | Тиотиксен | 20 |
| 12. | Флупентиксол | 6 |
| 13. | Пимозид | 6 |
| 14. | Галоперидол | 5 |
| 15. | Триперидол(триседил) | 3 |
| 16. | Мажептил | 10 |
| 17. | Флуфеназин(лиоген) | 10 |
| 18. | Флуфеназин-деcanoат(модитен-депо) | 1 применяется при 3-х инъекциях по 25 мг в промежутке между инъекциями. |

Выраженность гипнosedативного эффекта



левомепромазин (тизерцин)
хлорпромазин (аминазин)
промазин (пропазин)
хлорпротиксен
перициазин (неулептил)
алимемазин (терален)
тиоридазин (меллерил, сонапакс)
перфеназин (этаперазин)
метофеназат (френолон)
флушпирилен (имап)
пимозид (орап)
сульпирид (эглонил)

аффинитет к H1, M1, альфа1 рецепторам

Классификация классических нейролептиков

По химическому строению:

- Фенотиазины
- Бутирофеноны
- Тиоксантены
- Бензамиды

По клиническому действию:

Седативные, «базальные»

Фенотиазины

- Хлорпромазин
- Тиоридазин
- Левомепромазин

Тиоксантены

- Хлорпротиксен

Инцизивные

Фенотиазины

- Флуфеназин

Тиоксантены

- Флупентиксол

Бутирофеноны

- Галоперидол

Нейролептики и их эффекты

| | Пр.рвотное. | Антихолин. | Экстрапир. | Гипотен. | Седативное |
|-----------------------------|-------------|------------|------------|----------|------------|
| Алифатические | | | | | |
| Аминазин | ++++ | +++ | ++ | +++ | +++ |
| Пропазин | +++ | +++ | + | ++ | +++ |
| Тизерцин | ++ | ++ | ++ | ++++ | ++++ |
| Пиперазиновые | | | | | |
| Модитен | + | + | ++++ | + | + |
| Этаперазин | ++++ | ++ | ++++ | + | ++ |
| Мажептил | + | + | ++++ | + | + |
| Стелазин (трифтазин) | | ++++ | + | ++++ | + |
| Пиперидиновые | | | | | |
| Неулептил | ++++ | ++++ | ++ | ++ | ++ |
| Пипортил | + | + | ++++ | + | + |
| Сонапакс (меллерил) | + | ++ | + | ++ | ++ |
| Тиоксантены | | | | | |
| Азалептин | -+ | ++++ | - | ++++ | ++++ |
| Бутерофеноны | ++++ | - | ++++ | + - | - |

Основные побочные эффекты

- **Седация** - выражена на начальном этапе; через несколько недель обычно развивается толерантность
- **Ортостатическая гипотензия** - в результате антиадренергического действия; может развиваться толерантность
- **Антихолинергические эффекты** - нечеткость зрения, сухость во рту, запор, задержка мочи
- **Кардиологические эффекты** - тахикардия, \uparrow QT
- **Эндокринные эффекты** - повышение секреции пролактина (галакторея, аменорея, остеопороз, гинекомастия), половая дисфункция
- **Увеличение веса, метаболические нарушения**
- **Реакции гиперчувствительности** - желтуха, фотосенсибилизация, сыпь, агранулоцитоз, лейкопения
- **Идиосинкратические реакции** - ЗНС
- **Набухание слизистой носа**
- **Гипотермия**
- **Неврологические нарушения**

Центральные нарушения, возникающие при использовании нейролептиков

- Экстрапирамидные расстройства:
 - Острые
 - Хронические (поздняя дискинезия)
- Злокачественный нейролептический синдром
- Нейролептическая депрессия
- Апато-адинамические состояния (вторичные негативные симптомы)
- Седативное действие
- Стимулирующее действие
- Судорожный синдром
- Когнитивная дисфункция
- Нейролептический психоорганический синдром

Экстрапирамидные синдромы (ЭПС)

Острые

- развиваются в первые дни – недели лечения
- зависят от дозы
- обратимы при снижении дозы или отмене

- Острая дистония
- Акатизия
- Лекарственный паркинсонизм

Хронические

- развиваются через месяцы – годы терапии
- не зависят от дозы
- как правило, необратимы

- Поздняя дискинезия
- Поздняя акатизия
(не сопровождается дистрессом)

Экстрапирамидные побочные эффекты

| СИНДРОМ | СИМПТОМАТИКА | ПЕРИОД МАКС ПРОЯВЛЕНИЙ | ВЕРоятный МЕХАНИЗМ | ЛЕЧЕНИЕ |
|---|--|---|---|--|
| Острая дистония | Спазм мышц языка, лица, шеи, спины; может напоминать судороги или истерию | 1-5 дней | Неизвестен | Антипаркинсоники эффективны и способствуют диагностике |
| Акатизия | Двигательное беспокойство; не тревога или агитация | 5-10 дней | Неизвестен | Снижение дозы или смена препарата. Антипаркинсоники, бензодиазепины или пропранолол |
| Паркинсонизм | Брадикинезия, ригидность, тремор, маскообразное лицо, скованная походка | 5-30 дней | ДА антагонизм | Антипаркинсоники эффективны |
| ЗНС | Кататония, ступор, лихорадка, нестабильное АД, миоглобинемиа. Возможен летальный исход | Недели; может сохраняться достаточно долго после отмены нейролептиков | ДА антагонизм может иметь значение | Немедленная отмена нейролептиков, дантролен или бромкриптин. Антипаркинсоники неэффективны |
| Периоральный тремор (синдром «кролика») | Периоральный тремор (может быть поздний вариант паркинсонизма) | Месяцы или годы после начала лечения | Неизвестен | Антипаркинсоники часто эффективны |
| Поздняя дискинезия | Дискинезии оральной области, хореоатетоз или | Месяцы или годы после начала лечения (хуже при | Гипотетически гиперактивность ДА структур | Важна профилактика; эффективность лечения сомнительна |

Фенотиазины - фармакокинетика

Всасывание уменьшается пищей или антацидами

Выраженный пресистемный метаболизм

Гепато-энтеральная циркуляция

Пик концентрации через 2-4 часа (в/м – 30-60 мин.)

Высокая связь с белками, высокая липофильность

Длительный период полувыведения

Метаболизм в печени (P450), много активных метаболитов

- Индукторы P450 (барбитураты, карбамазепин, фенитоин) снижают концентрацию фенотиазинов
- СИОЗС повышают концентрацию фенотиазинов и могут усилить побочные эффекты
- Фенотиазины повышают концентрацию ТЦА (приблизительно в 2 раза)

Фенотиазины – побочные эффекты

Увеличение веса – 40% - связь с гистаминовыми рецепторами

Сексуальные дисфункции

вероятно связаны с НА и 5НТ блокадой

эректильная дисфункция у 23-54% мужчин

ретроградная эякуляция

снижение либидо и аноргазмия у мужчин и женщин

Судороги - <1%

генерализованные судорожные припадки

ЗНС – 1-2% на ранних этапах терапии

Кожные и глазные побочные эффекты

- Эритематозные пятна вплоть до эксфолиативного дерматита
- Фотосенсибилизация
- Пигментация хрусталика и роговицы – редко нарушает зрение
- Необратимая пигментная ретинопатия - нарушения зрения (темное пятно) – при приеме > 800 мг тиоридазина

Агранулоцитоз - <1%

- снижение уровня лейкоцитов,
- снижение устойчивости к инфекциям
- возможен летальный исход

Желтуха – повышение уровня билирубина - < 0,5%

- может быть транзиторное повышение трансаминаз

Галоперидол

- «Мощнее» фенотиазинов – меньше доза
- Как и фенотиазины, имеет длительный период полужизни
- Метаболизируется Р450, метаболит неактивен. СИОЗС, ТЦА повышают концентрацию
- Блокирует ДА и НА рецепторы – соответствующие побочные эффекты
- Более выражены ЭПС (слабое воздействие на холинорецепторы)
- Менее выражены ортостатические нарушения
- Меньше седативного действия
- Нет гематологических побочных эффектов и желтухи

Значение классических антипсихотиков

- Купирование острых симптомов
- Предотвращение рецидивов (отмена – 10% рецидивов в месяц)
- Ургентная психиатрия

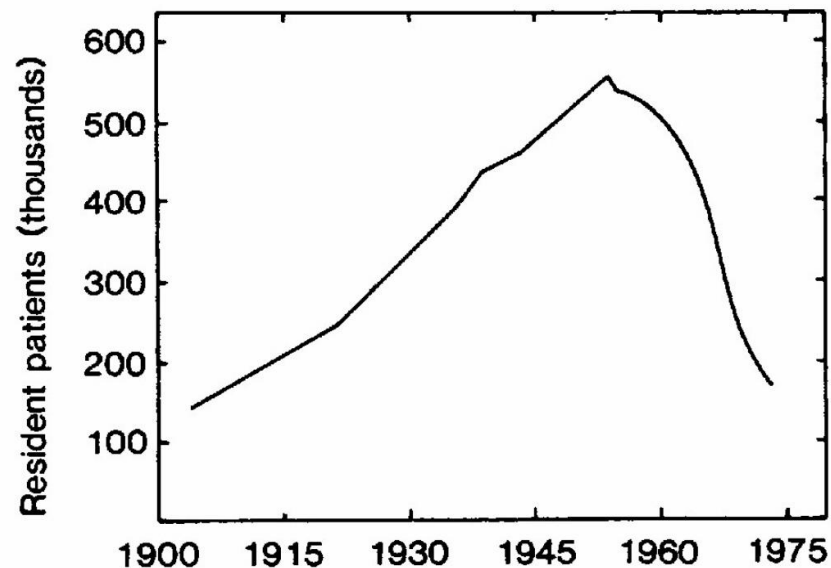


Fig. 28.6 Patient population in public mental hospitals in the U.S.A. (From: Bassuk E L, Gerson S 1978 *Scientific American* 238: 46)

Недостатки классических антипсихотиков

- Около 1/3 пациентов резистентны
- Ограниченная эффективность в отношении:
 - Негативных симптомов
 - Аффективных симптомов
 - Когнитивных симптомов
- Выраженность побочных эффектов

Как следствие:

- Низкая приверженность (compliance)
- Частые рецидивы
- Феномен «вращающихся дверей»

**Соотношение польза/риск не всегда
удовлетворительное**

Атипичные антипсихотические препараты

Синонимы:

- Новые антипсихотики
- Антипсихотики второго поколения
- Атипичи
- Novell/atypical/second generation antipsychotics

Определение:

- Сочетанный D2/5HT2 антагонизм
- Как минимум так же эффективны, как типичные в отношении позитивных симптомов
- Не вызывают ЭПС

История

- 1962 г. – синтез клозапина
- 1970-е гг. – отзыв клозапина с рынка во многих странах
- 1990-е гг. – синтез новых препаратов, действие которых основано на D2/5HT2 антагонизме
- 2000-е гг. – широкое внедрение, появление инъекционных, а также депонированных форм. Постепенное вытеснение традиционных препаратов. Расширение показаний на непсихотические расстройства
- В будущем – использование новых нейрохимических механизмов (ВАК, вторичные посредники и пр.)

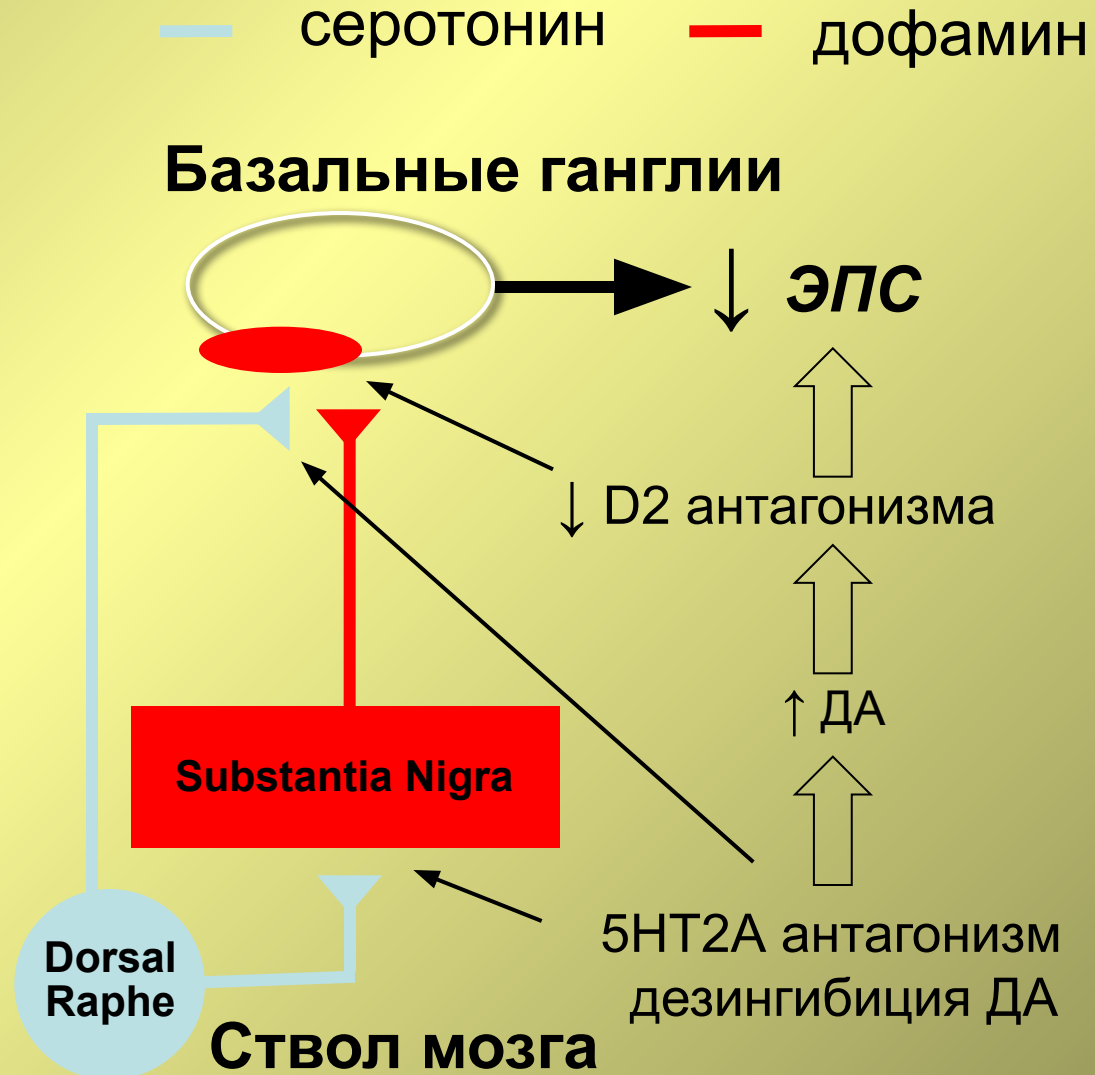
Нейрохимическая основа действия атипичных антипсихотиков

Отношение 5HT_{2A}/D₂ антагонизм – в пользу 5HT

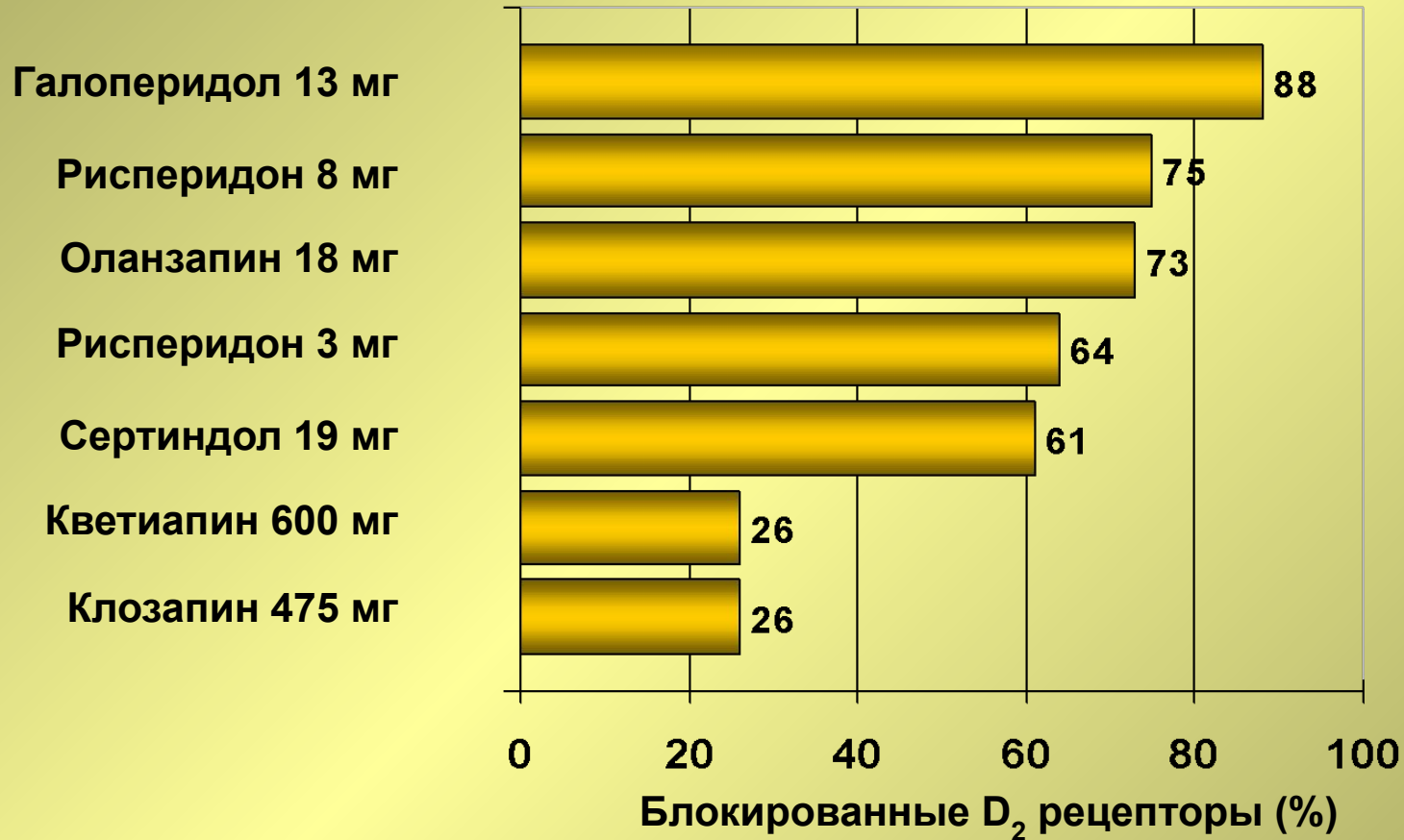
- Серотонин контролирует высвобождение дофамина в ЦНС
- Уровень контроля различается в зависимости от ДА пути
- Одновременная блокада 5HT_{2A} и D₂ рецепторов – «перетягивание каната» – различный результат в различных ДА системах

Нигростриальная система

- 5HT нейроны образуют аксо-соматодендритные и аксо-аксональные синапсы с ДА нейронами
- 5HT ингибирует высвобождение ДА (тормозящие 5HT2A гетерорецепторы)
- 5HT2A блокада дезингибитует ДА нейроны
- Высвобождения ДА на уровне базальных ганглиев нивелирует D2 блокаду
ПЭТ: D2 блокада традиционные 90% атипичные <70-80%



Уровень блокады D₂ рецепторов нигростриальной системы



Низкий уровень ЭПС (но ↑ дозы ААП может ↑ ЭПС)

Мезокортикальная система

- 5HT антагонизм не просто нивелирует D2 блокаду, но и вызывает повышение ДА активности
- Иной баланс между 5HT и ДА – значительное преобладание 5HT_{2A} над D2 рецепторами в коре головного мозга, в отличие от базальных ганглиев, где наоборот
- 5HT_{2A}/D2 антагонисты вызывают значительно более выраженный блокирующий эффект на 5HT_{2A} рецепторы (следовательно повышая высвобождение ДА), чем на D2 рецепторы
- Поскольку дефицит ДА в префронтальной коре гипотетически лежит в основе **негативных и когнитивных симптомов**, повышение ДА активности в этой области должно уменьшать их выраженность

Тубероинфундибулярная система

- Реципрокные отношения: дофамин тормозит секрецию пролактина, влияя на D2 рецепторы лактотрофов гипофиза, а серотонин усиливает секрецию, воздействуя на 5HT рецепторы
- D2 блокада – гиперпролактинемия (типичные нейролептики)
- Одновременная 5HT блокада – уменьшение эффекта D2 блокады (атипичные антипсихотики)
- На практике некоторые атипичики все же вызывают гиперпролактинемию (воздействие на разные подтипы 5HT рецепторов ??)

Мезолимбическая система

- ААП – антипсихотический эффект
- 5HT_{2A} антагонизм **не** нивелирует эффекты D₂ блокады в мезолимбической системе – Почему ???
- Контроль серотонина над ДА здесь не такой выраженный
- D₂ антагонизм побеждает в «перетягивании каната» в достаточной степени для сохранения антипсихотического действия

Теория действия атипичных антипсихотиков – «hit and run»

Атипичные антипсихотики в клинической практике

- Действительно вызывают меньше ЭПС (хотя и в зависимости от дозы), а также ряда других побочных эффектов (ЗНС, ↑ пролактин)
- Эффективны не только в отношении позитивной симптоматики:
 - Негативные симптомы (первичные/вторичные ?)
 - Когнитивные нарушения
 - Аффективные симптомы
- *Классическое определение устарело*
К тому же не все атипичные антипсихотики являются D2/5HT2A антагонистами, и не все D2/5HT2A антагонисты – атипичные антипсихотики (имеют значение и иные нейрохимические механизмы)

Атипичные антипсихотики в клинической практике

Недостатки

- Выраженные различия по эффективности действия на отдельных пациентов (большие колебания вокруг средней эффективности), в отличие от традиционных нейролептиков
- В клинической практике оптимальные дозировки не всегда соответствуют дозам, применявшимся в клинических исследованиях
- Эффект наступает медленно (по сравнению с традиционными нейролептиками)
- Побочные эффекты: метаболический синдром, диабет, седативное действие

АТИПИЧНЫЕ АНТИПСИХОТИКИ

МУЛЬТИРЕЦЕПТОРНЫЕ БЛОКАТОРЫ

преобладание $5HT_{2A}/D_2$
в сочетании с M_1, H_1, α_1

Клозапин
Оланзапин
Кветиапин

С СЕЛЕКТИВНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ

Селективные
антагонисты
 $5HT_{2A}/D_2$

Рisperидон
Зипрасидон
Сертиндол
Палиперидон

Селективные
 $D3/D2$
антагонисты

Амисульприд

Парциальный
агонист
 $D_2 / 5HT_{1A}$
Антагонист
 $5HT_{2A}$

Арипипразол

Профиль нейрохимической активности атипичных антипсихотиков

Галоперидол



Клозапин



Оланзапин



Кветиапин



Рisperидон



Сертиндол



Зипразидон



Зотепин

Профиль нейрохимической активности атипичных антипсихотиков

- Препараты различаются между собой по нейрохимическому профилю – различия в побочных эффектах и гипотетически в терапевтическом действии
- Клозапин – эффективность при резистентной шизофрении
- На сегодняшний день отсутствуют критерии выбора ААП

Политерапия – непредсказуемое взаимодействие различных нейрохимических механизмов

Клозапин / Clozapine (1989)

- Минимальная выраженность ЭПС и гиперпролактинемии
- Данные об эффективности при поздней дискинезии
- Практически не вызывает ЗНС
- Среди резистентных к традиционным нейролептикам пациентов, клозапин эффективен приблизительно у 30%
- Снижает риск суицида
- С точки зрения нейрохимии очень «грязный» препарат – воздействует на многие рецепторы

Клозапин / Clozapine (1989)

- Выраженная седация, ортостатические нарушения, холинолитические расстройства
- Увеличение массы тела, метаболические нарушения (гипергликемия, гиперлипидемия)
- Риск развития судорожного синдрома (2-3%)
- **Агранулоцитоз у 1%** (риск возрастает при сочетании в карбамазепином)
- Гиперсаливация (пирензепин 25-50 мг/день)
- Взаимодействие с СИОЗС – ↑ концентрации клозапина (↑ побочных эффектов)
- Сложности при отмене

Рисперидон / Risperidone (1994)

- Меньше побочных эффектов, чем у клозапина
- Отсутствует риск агранулоцитоза
- Позиционируется как препарат «первой линии» (когнитивные, негативные, аффективные симптомы)
- Эффективность у детей и подростков
- Формы введения: таблетки, капли, быстрорастворимые таблетки, депо
- Дизайн многих исследований – явно в пользу рисперидона, как при оценке эффективности, так и при оценке выраженности ЭПС

Рисперидон / Risperidone (1994)

- Помимо 5HT_{2A/D2} антагонизма, блокирует альфа 1 и альфа 2 рецепторы
- Низкие дозы – мало ЭПС, высокие дозы – как у традиционных нейролептиков
- Гиперпролактинемия (сравнимая с традиционными нейролептиками)
- Ортостатическая гипотензия
- Может вызывать:
 - увеличение массы тела
 - седацию
 - тревогу/ажитацию

Оланзапин / Olanzapine (1996)

- По фармакологическому профилю близок к клозапину
- Доказана эффективность в отношении аффективных, когнитивных расстройств
- Первый эпизод
- Малая выраженность гиперпролактинемии
- Низкий риск агранулоцитоза
- Выраженное увеличение массы тела, метаболические нарушения
- Седация, антихолинергический синдром
- Однократный прием
- Есть форма для в/м введения, быстрорастворимые таблетки

Кветиапин / Quetiapine (1997)

- По фармакологическому профилю близок к клозапину и оланзапину
↓ D2 ↓ M1 ↑ альфа ↑ H1
- Очень низкий риск развития ЭПС – препарат выбора при болезни Паркинсона
- Не вызывает гиперпролактинемию
- Выраженная седация, ортостатическая гипотензия – необходимость титрации
- Увеличение массы тела (меньше чем клозапин и оланзапин), почти нет метаболических нарушений ??
- Антихолинергические эффекты выражены незначительно

Сертиндол / Sertindole (1995)

- Близок к рисперидону
- Основные преимущества
 - низкий риск ЭПС
 - очень незначительное повышение пролактина
 - отсутствие седации
- Тахикардия, ортостатическая гипотензия, увеличение массы тела
- Частые побочные эффекты: ринит и уменьшение объема эякулята (не связанное с половой дисфункцией)
- Пролонгация интервала QT – опасения синдрома внезапной смерти, аритмий – был отозван с рынка в 1998 г.

Зипрасидон / Ziprasidone (2001)

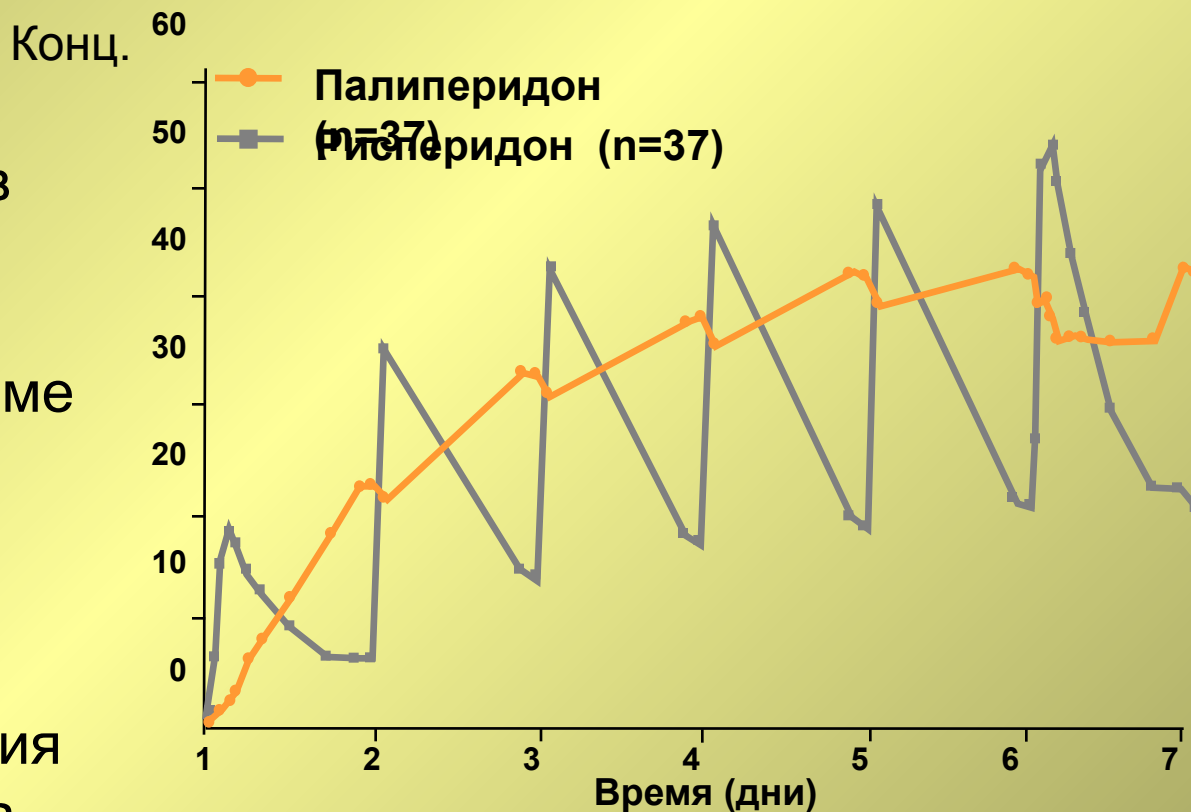
- Необычный нейрохимический профиль
Помимо 5HT_{2A/D2} антагонизма, является агонистом 5HT_{1A} рецепторов и ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина
Теоретически *эффективность при депрессии*, клинически ??
- Не вызывает увеличение массы тела и метаболических нарушений – препарат выбора
- Пролонгация QT
- Есть форма для в/м введения

Палиперидон / Paliperidone

- Активный метаболит рисперидона
- По сути аналогичные преимущества и недостатки
- Несколько улучшенный профиль безопасности по сравнению с рисперидоном
- Блокада H1-рецепторов – более выраженная седация
- Уникальная форма введения – технология OROS (первый пероральный антипсихотик пролонгированного действия)
- В клинических исследованиях в/м депо

Палиперидон / Paliperidone

- Обеспечивает контролируемое высвобождение палиперидона на протяжении 24 часов
- Минимальные колебания концентрации в плазме без пиков и падений
- Дает возможность однократного дозирования
- Не требует титрования дозы: стартовая доза равна терапевтической



Арипипразол / Aripiprazole

- «Частичный» агонист D2 рецепторов
«Стабилизатор» дофамина
Более сбалансированное действие на ДА передачу
Является 5HT2A антагонизмом, как и другие атипичи, а также 5HT1A агонистом – *при депрессии ?*
- Не вызывает пролонгации QT
- Не вызывает увеличение массы тела
- Не вызывает гиперпролактинемию

Нейрохимический механизм действия стабилизаторов дофамина

- Стабилизаторы дофамина (частичные агонисты) снижают функциональную активность ДА передачи при ее повышении и повышают при ее дефиците
- Точный молекулярный механизм не известен
- Различия между отделами мозга в представленности/соотношении пре- и постсинаптических ДА рецепторов, их распределении, плотности, аффинитете
- Результат – сбалансированное действие на ДА систему

Положительная обратная регуляция рецепторной активности при назначении ксенобиотиков



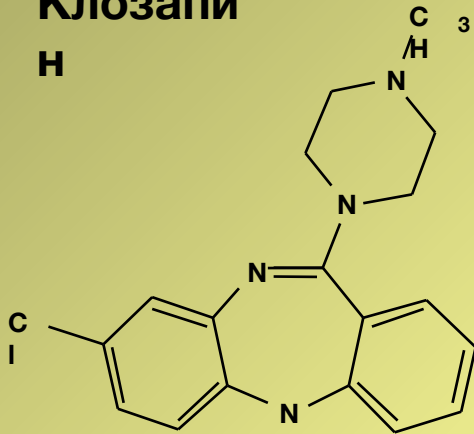
Амисульприд / Amisulpride

- Селективный D2/D3 антагонист
- Выводится почками в неизмененном виде
 - Нарушение функции печени
 - Меньше лекарственных взаимодействий
- Эффективность в отношении **первичных** негативных симптомов
- Эффективность в отношении аффективных симптомов
- Не вызывает удлинение QT
- Гиперпролактинемия
- Может вызывать ЭПС
- Бессонница, тревога, возбуждение

Химическая структура ААП

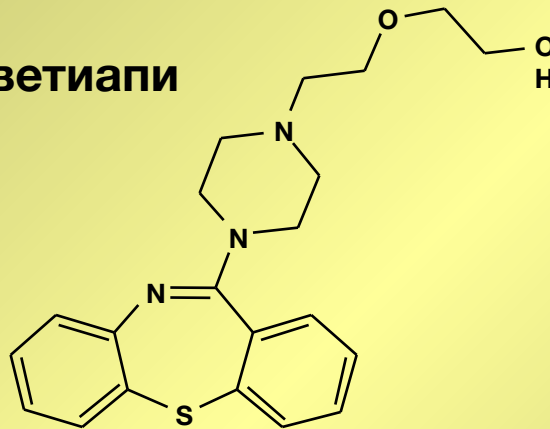
Клозапи

H



Кветиапи

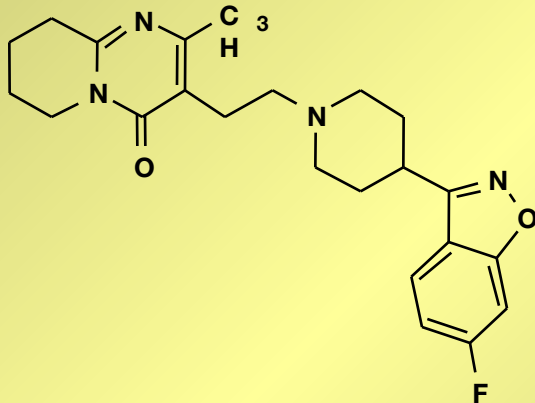
H



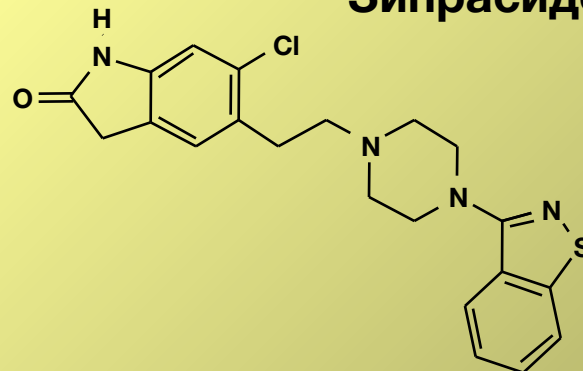
Оланзапин



Рisperидон



Зипрасидон



Вероятность перекрестной чувствительности

Побочные эффекты атипичных антипсихотиков

- Экстрапирамидная симптоматика
- Гиперпролактинемия
- Удлинение интервала QT
- Увеличение веса/метаболический синдром
- Ортостатическая гипотензия
- Седация
- Антихолинергический синдром
- Неспецифические побочные эффекты
- Побочные эффекты, свойственные отдельным препаратам

Выраженность ЭПС

- ★ Применение ААП может сопровождаться развитием ЭПС
- ★ Имеются различия между отдельными ААП

| | |
|-------------|-------------------|
| Сертиндол | Редкие ЭПС |
| Амисульприд | Дозозависимые ЭПС |
| Арипипразол | Редкие ЭПС |
| Рisperидон | Дозозависимые ЭПС |
| Палиперидон | Дозозависимые ЭПС |
| Зипразидон | Редкие ЭПС |
| Оланзапин | Редкие ЭПС |
| Кветиапин | Нет ЭПС |
| Клозапин | Нет ЭПС |

Повышение уровня пролактина

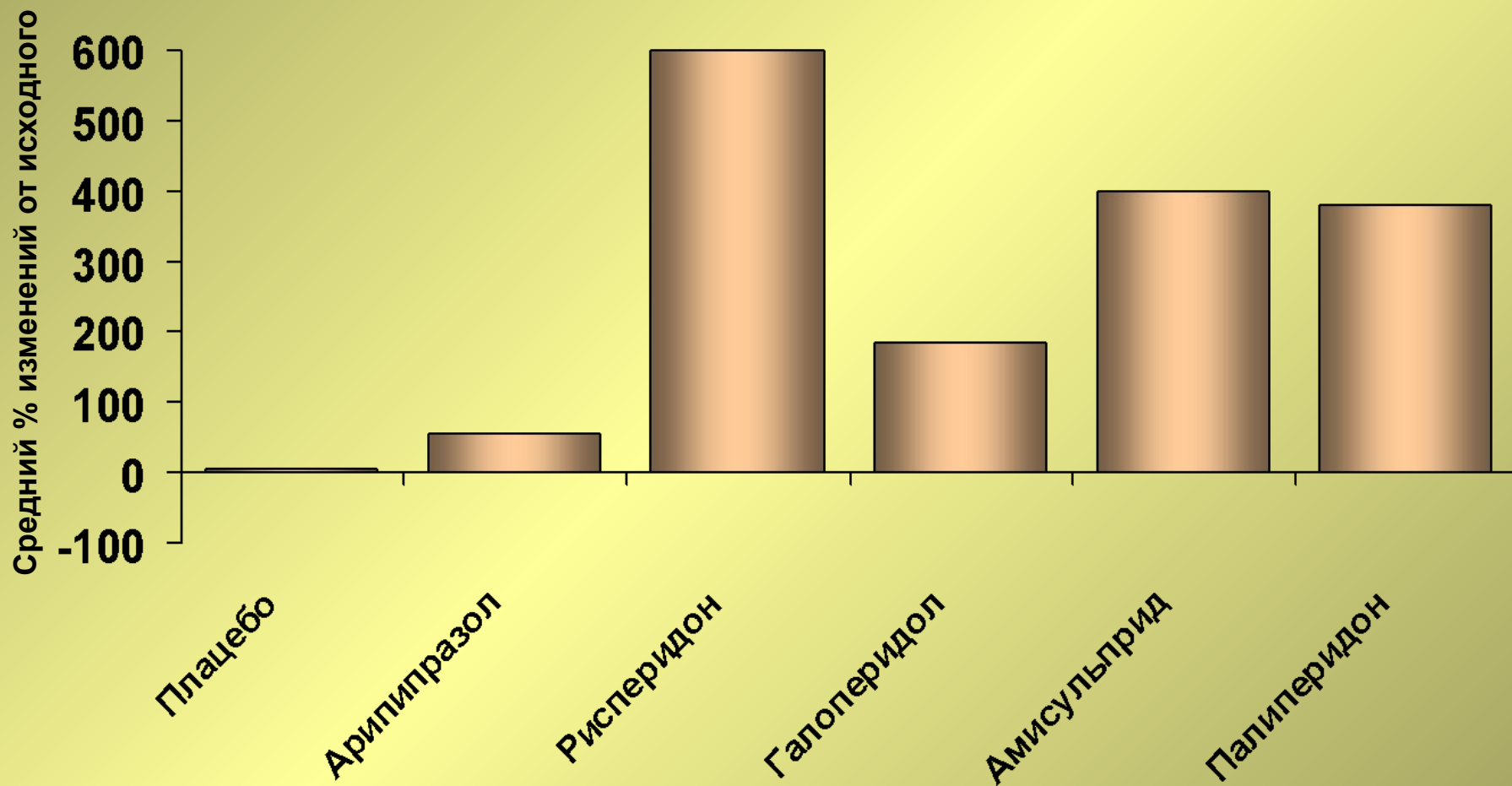
Ранние побочные эффекты:

- галакторея
- дисменорея, аменорея
- гинекомастия
- сексуальные расстройства (снижение либидо, импотенция) ??

Поздние побочные эффекты:

- остеопороз
- ИБС ??
- рак груди ??

Среднее изменение уровня пролактина



Синдром удлинения интервала QT



Скорректированный интервал QT

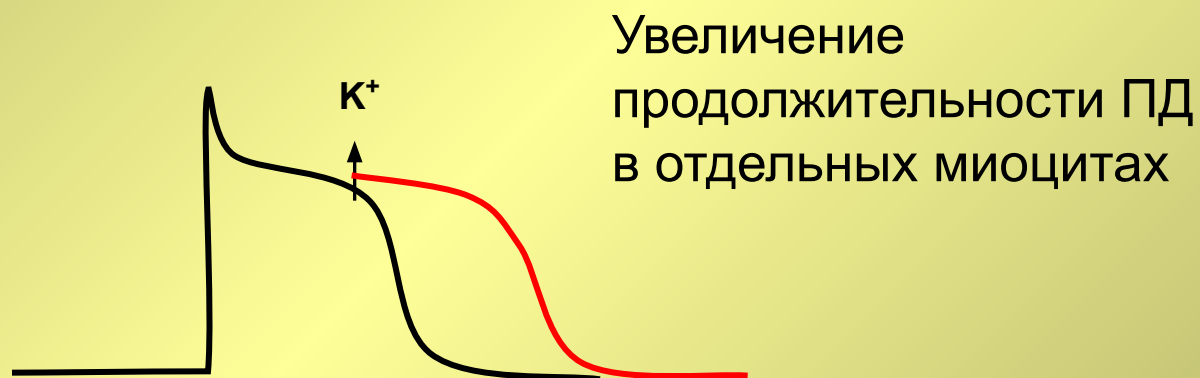
Интервал QT – изменяемая величина
зависит от частоты сердечных сокращений

$$QT_c = \frac{Q}{RR^x}$$

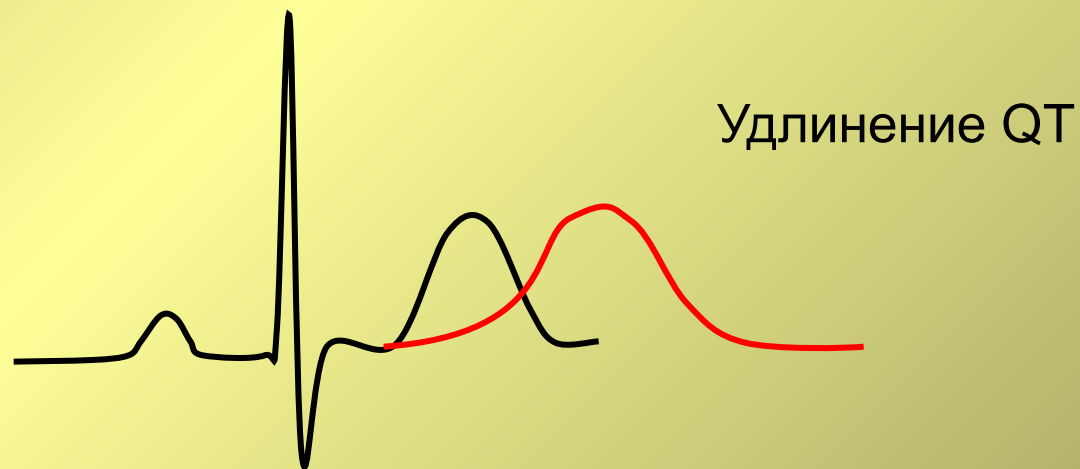
| Формулы коррекции | X |
|-------------------|------|
| Fredericia | 0.33 |
| Bazett | 0.50 |
| FDA | 0.37 |

Удлинение интервала QT

Потенциал действия



ЭКГ



Обычно бессимптомно
В редких случаях –
желудочковая тахиаритмия

QT интервал

Группа риска удлинения интервала QT

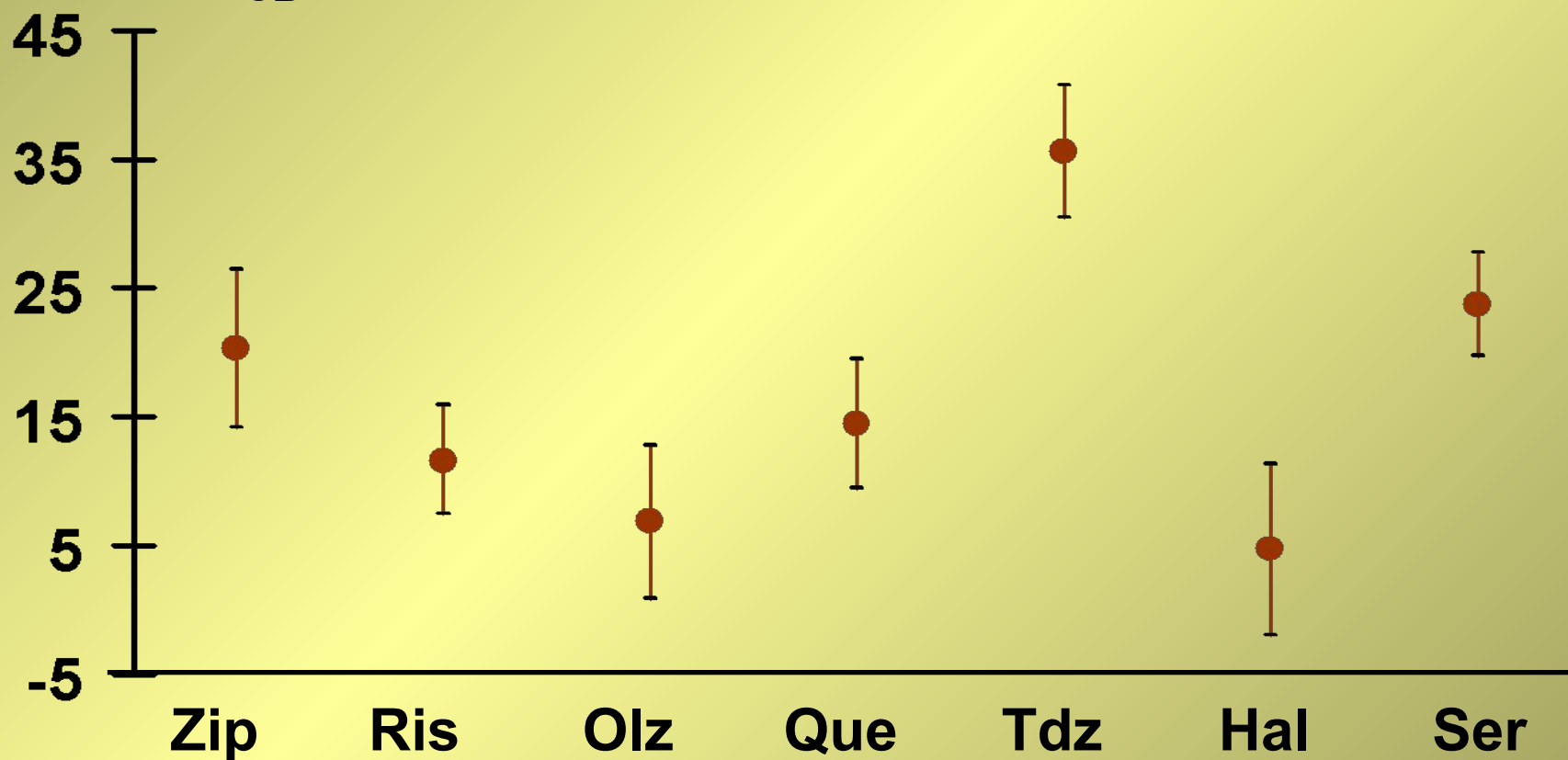
- Артериальная гипертензия
- Аритмии
- ИБС
- Гипокалиемиа
- Эндокринные расстройства
- Синдром врожденного удлинения интервала QT
- Прием препаратов, удлиняющих интервал QT
антиаритмические препараты (амиодарон, соталол, прокаинамид), антипсихотические (аминазин, сонапакс), антибиотики, ТЦА, холинолитики (корректоры)

Длительность интервала QTc

- *Норма QTc:*
 - <430 ms для мужчин
 - <450 ms для женщин
 - *Пограничный диапазон:*
 - 430-450 ms (мужчины)
 - 450-470 ms (женщины)
 - *Удлинение QTc:*
 - >450 ms (мужчины)
 - >470 ms (женщины)
- QTc > 500 ms
– увеличение QTc > 60 ms
- ОТМЕНА ПРЕПАРАТА**

Среднее изменение QT_{CB} (msec)

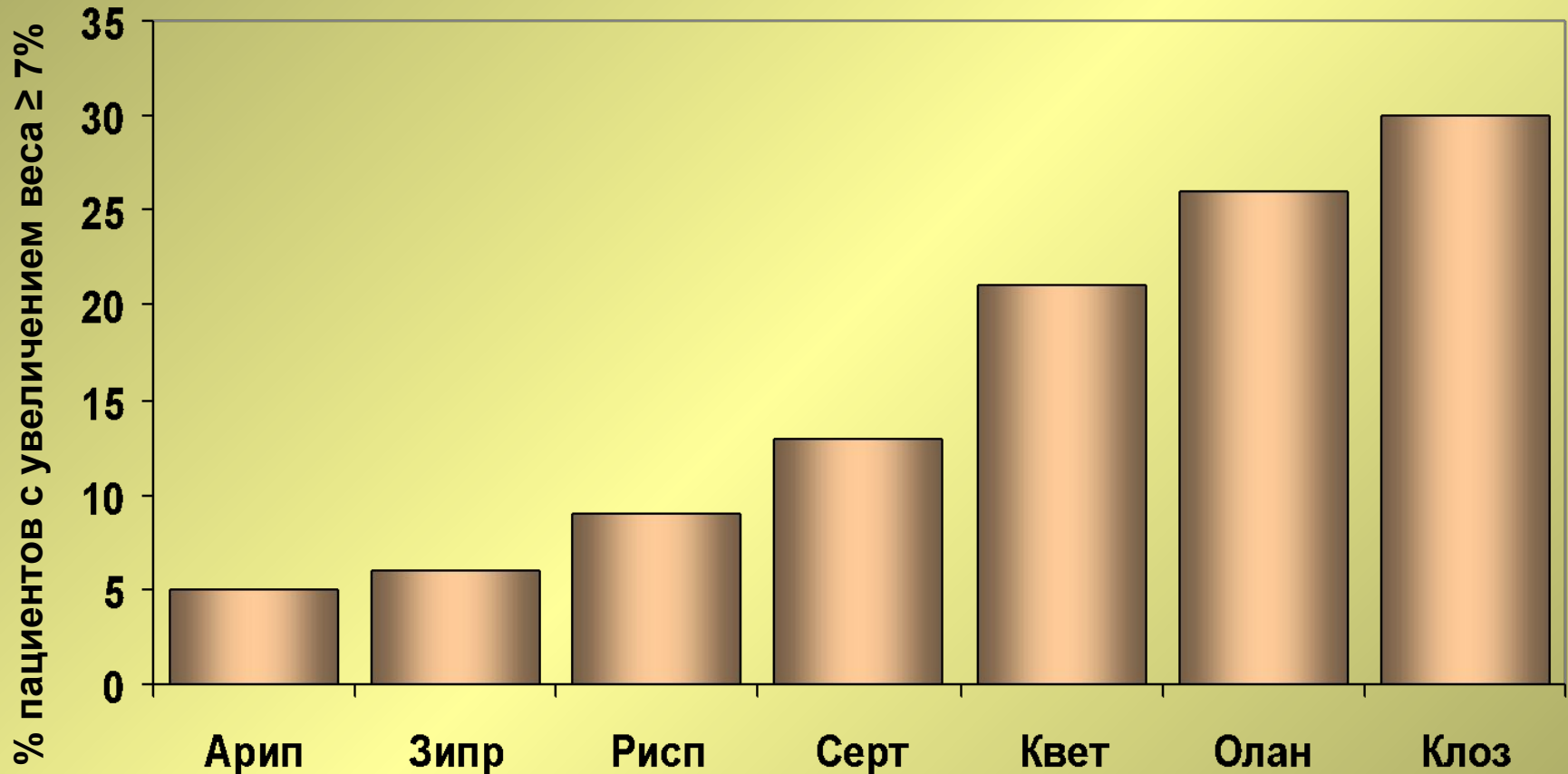
Mean QT_{CB} change from baseline



Метаболический синдром

- Совокупность нескольких метаболических нарушений (часто сочетающихся у одного пациента)
- Основные компоненты метаболического синдрома
 - Ожирение
 - Инсулинорезистентность
 - Нарушение толерантности к глюкозе/диабет 2 типа
 - Атерогенная дислипидемия
 - Гипертензия
- Повышение риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний

Увеличение веса



В ряде исследований зипрасидон – понижение веса
препарат выбора

Фармакокинетика ААП

- Хорошо и быстро всасываются
- Выраженный пресистемный метаболизм
- T_{max} 1-10 часов
- Липофильность, высокая связь с белками (кроме амисульприда), большой объем распределения (кумуляруются в тканях)
- Отсутствует корреляция между дозой, концентрацией и антипсихотическим эффектом
- Метаболизируются в печени (кроме амисульприда)

Фармакокинетика ААП

ААП – субстраты изоферментов цитохрома Р450

Р450 1А2

- Клозапин
- Оланзапин

↓ флувоксамин

↓ кофеин

никотин ↑

Амисульприд , сульпирид,
палиперидон

не метаболизируются
цитохромом Р450

Р450 2D6

- Клозапин
- Оланзапин
- Рисперидон
- Арипипразол

↓ СИОЗС

↓ ТЦА

↓ фенотиазины

Р450 3А4

- Клозапин
- Кветиапин
- Зипрасидон
- Сертиндол
- Арипипразол

↓ кетоконазол

↓ эритромицин

↓ флувоксамин

↓ флюоксетин

↓ ТЦА

↓ грейпфрутовый сок

карбамазепин ↑

фенобарбитал ↑

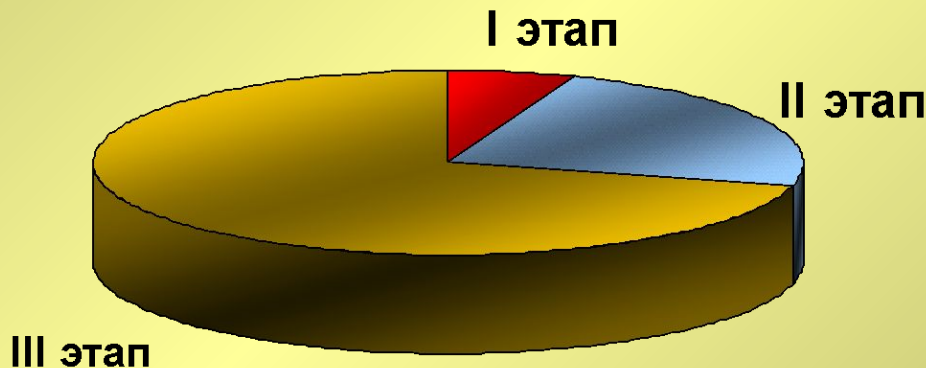
**Принципы проведения
адекватной
антипсихотической
терапии**

Основные принципы адекватной антипсихотической терапии

- Определение задач терапии
- Выбор препарата
- Адекватность дозирования
- Длительность терапии
- Оценка эффективности терапии
- Стратегии при неадекватном клиническом ответе
- Принципы комбинированной терапии

Этапы антипсихотической терапии

1. Купирующая терапия (терапия острой фазы)
Купирование острой психотической симптоматики:
Длительность терапии – от 4 до 12 недель (в среднем 6-8 недель)
2. Долечивающая (стабилизирующая) терапия,
Подавление резидуальной симптоматики
Длительность терапии – от 3 до 9 месяцев
3. Поддерживающая терапия
Предотвращение рецидивов, замедление прогрессивности
Длительность терапии:
после первого эпизода – не менее 1-2 лет
после второго эпизода – не менее 2-5 лет
после третьего эпизода – неопределенно длительное время



- ★ Продолжительность I этапа составляет не более 5% всего времени терапии
- ★ Важность !!

Задачи острой фазы антипсихотической терапии

Основные задачи

- Предотвращение потенциального вреда
- Купирование психомоторного возбуждения/агрессии, коррекция нарушений поведения
- Купирование острых психотических симптомов
- Максимально быстрая коррекция нарушений функционирования
- Установление терапевтического альянса с пациентом и его окружением

Решение задач

- Выбор препарата (неспецифическое действие – седативное)
- Выбор пути введения (T_{max} в/м = 30-60 минут)

Проблема выбора препарата

- Критерии выбора отсутствуют (доказательная база ??)
- Современная парадигма
 - Выбор препарата определяется в первую очередь профилем его побочных эффектов
Приоритет безопасности
 - Все препараты практически равноэффективны
Доказательная медицина
- Предпосылки «шаблонной» терапии ??
- Наличие препаратов, различающихся по механизму действия на нейромедиаторные системы

Основные факторы, влияющие на выбор препарата

Объективные

Со стороны пациента

- Лекарственный анамнез
- Клинические характеристики
- Сопутствующая патология, терапия

Со стороны препарата

- Механизм действия
 - специфические и неспецифические эффекты
 - побочное действие

Субъективные

Со стороны пациента

- Предпочтения пациента
- Приверженность (compliance)

Со стороны врача

- Информация о препарате
- Отношение к препарату
- Правильная оценка соотношения риск/польза
 - ятрогении

Алгоритм выбора препарата

- Первый или повторный эпизод ?
 - Лекарственный анамнез
- Клинические характеристики
 - Острота состояния (неспецифическое действие)
 - Выраженность «симптомов-мишеней»
 - позитивных
 - негативных
 - аффективных
 - когнитивных
 - агрессии/возбуждения
 - Сопутствующие факторы
- Соматическая патология
- Лекарственные взаимодействия
- Доступность и стоимость препарата

Терапия первого эпизода

Инициальный период болезни важен для дальнейшего течения и прогноза !!

- *Значение раннего начала лечения*

Прогноз шизофрении зависит от длительности периода болезни, прошедшего до назначения терапии: чем раньше начато лечения, тем лучше исход

- *Значение выбора препарата*

Направленность терапии на определенные нейрохимические звенья (ДА, 5НТ, ВАК), гипотетически вовлеченные в патогенез

- трудности идентификация «медиаторно-зависимых» симптомов
- отсутствие селективных 5НТ и ВАК антипсихотических препаратов

Терапия первого эпизода

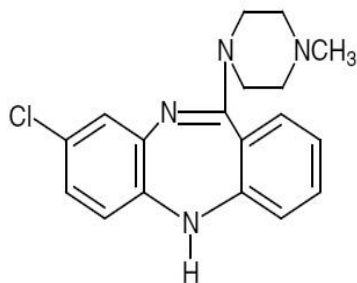
- Цель – предотвратить формирование отрицательного отношения к болезни
- Повышена чувствительность к лечению и вероятность побочных эффектов
- Применение ААП (↓ ЭПС, поздняя дискинезия)
 - любой ААП, кроме клозапина (оланзапин, арипипразол ?)
 - клозапин (стойкие суицидные тенденции)
- Доза – на уровне нижней границы эффективного интервала дозировок
- Бензодиазепины
снижение дистресса

Повторный эпизод (обострение)

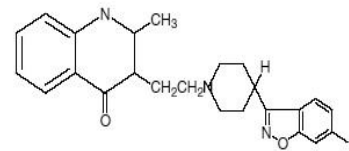
Сбор анамнеза
(предшествующее лечение)

- эффективность препаратов
- побочные эффекты

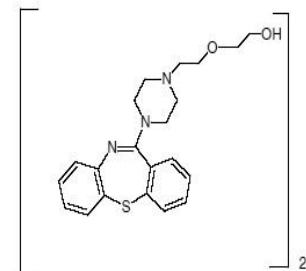
Вероятность перекрестной чувствительности !



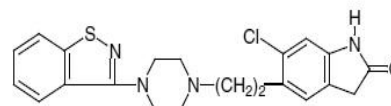
клозапин



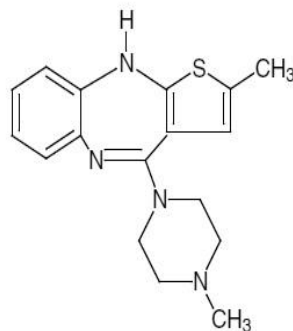
рисперидон



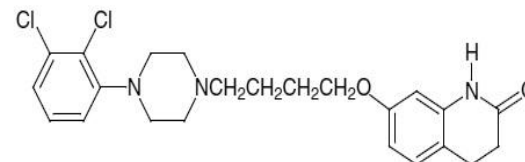
кветиапин



зипразидон



оланзапин



арипипразол

Повторный эпизод (обострение)

- Все ТН и ААП эффективны
- Перевод на ААП **не показан**, если по данным анамнеза, эффективность ТН сочетается с отсутствием «неприемлимых» побочных эффектов
- Предпочтения пациента
- Клинические характеристики состояния
 - Длительность, острота, структура (аффективная насыщенность, выраженность тревоги, чувственная окраска переживаний)
 - Сопутствующие факторы (суицидные тенденции, коморбидность и пр.)
 - Симптомы-мишени

Преобладание позитивных СИМПТОМОВ

- ААП (парентерально)
- Бензодиазепины (парентерально)
- ТН (per os или парентерально)
- ААП, кроме клозапина
- ТН
- Клозапин
- Комбинации
- Ургентные показания
- 1-я линия
- 2-я линия
- 3-я линия

При несоблюдении режима терапии – депо

Преобладание негативных СИМПТОМОВ

- Все ААП

*Вторичные
симптомы*

- Амисульприд

*Первичные
симптомы*

- Все ААП, кроме
клозапина

- 1-я линия

- 2-я линия

Антидепрессанты ???

Аффективные симптомы

- ААП, кроме клозапина (амисульприд, оланзапин, кветиапин ?, зипразидон ? аripипразол?)
 - Клозапин
 - Клозапин
- 1-я линия
 - 2-я линия
 - Суицидные тенденции

Психозы в структуре биполярного расстройства нормотимики – препараты 1-й линии

Когнитивные симптомы

- ААП, кроме клозапина,
(рисперидон, оланзапин)
- 1-я линия
- ↓ Антихолинергические препараты
- 2-я линия
- Ингибиторы холинэстеразы
- Ноотропы

В клинических исследованиях –
ингибиторы обратного захвата глицина (↑ ВАК)

Агрессия

- Бензодиазепины(парентерально)
 - ААП (парентерально)
 - ТН (парентерально)
 - ААП (кроме клозапина)
 - ТН
 - Клозапин
 - Бензодиазепины
 - Нормотимики ?
- Ургентные показания
 - 1-я линия
 - 2-я линия

Адъювантная терапия

- карбамазепин
- вальпроат

Алгоритм терапии при наличии выраженного возбуждения/агрессии

1. Монотерапия
 - Бензодиазепины (лоразепам), если точно не установлена связь агрессии с психотическими переживаниями
 - Седативные ААП (сублингвальные, инъекционные ААП)
2. Комбинация ААП + лоразепам (в/м оланзапин + лоразепам - ↑ риск внезапной смерти)
3. Смена препарата
 - ТН (галоперидол) при необходимости с лоразепамом
 - Клозапин
4. Присоединение седативного ТН (зуклопентиксол, левомепромазин, хлорпротиксен, хлорпромазин)
5. «Быстрая нейролептизация»
(галоперидол парентерально по 10 мг каждые 60-120 минут до эффекта, лучше с лоразепамом)
 - *Альтернативный вариант* – терапия «lead-in»
Сразу ААП + ТН, который постепенно отменяется

Влияние сопутствующей соматической патологии на выбор антипсихотика

Назначение следующих препаратов **нежелательно**

- *Повышение массы тела, метаболические нарушения*
клозапин, оланзапин (рисперидон, кветиапин)
- *Эндокринные нарушения (гиперпролактинемия)*
амисульприд, рисперидон, ТН
- *Сердечно-сосудистая патология*
сертиндол, зипрасидон, ТН (тиоридазин) - ↑ QT
клозапин, кветиапин, рисперидон, ТН - гипотензия
- *Судорожный синдром*
клозапин, ТН
- *Заболевания печени*
желательно - амисульприд

Адекватность дозирования

- Терапия острого эпизода шизофрении - применение диапазона доз от 300 до 1000 мг хлорпромазинового эквивалента в сутки в течение не менее 6 недель
- Титрация
- Условность таблиц эквивалентности дозировок
 - низкая валидность
 - практическая значимость ??
- Необходимость коррекции дозировки
- Проблема дженериков

Эквивалентные дозы нейролептиков

| | Препарат | Доза |
|-----|-----------------------------------|---|
| 1. | Аминазин (эталон) | 300 |
| 2. | Тизерцин | 350 |
| 3. | Хлорпротиксен | 350 |
| 4. | Меллерил | 400 |
| 5. | Сульпирид | 600 |
| 6. | Клопентиксол | 150 |
| 7. | Неулептил | 60 |
| 8. | Этаперазин | 32 |
| 9. | Стелазин(трифтазин) | 20 |
| 10. | Ранндолектил | 20 |
| 11. | Тиотиксен | 20 |
| 12. | Флупентиксол | 6 |
| 13. | Пимозид | 6 |
| 14. | Галоперидол | 5 |
| 15. | Триперидол(триседил) | 3 |
| 16. | Мажептил | 10 |
| 17. | Флуфеназин(лиоген) | 10 |
| 18. | Флуфеназин-деcanoат(модитен-депо) | 1 применяется при 3-х инъекциях. применяется при 3-х инъекциях. |

Коррекция дозировок

Факторы, влияющие на дозировку

- Заболевания печени
- Сопутствующая терапия
- Курение
- Возраст пациента
- Масса тела
- Пол
- Сердечно-сосудистые заболевания
- Заболевания почек

Дозирование ТН

- Отсутствие зависимости доза/эффект для антипсихотических препаратов
 - Применение высоких доз ТН не ведет к повышению эффективности, а лишь увеличивает риск развития побочных эффектов
 - Быстрое «насыщение» массивными дозами ТН в инициальном периоде в большинстве случаев не оправдано и не ведет к увеличению эффективности
- Неадекватное дозирование (в том числе низкие дозировки)
 - отсутствие ожидаемого терапевтического эффекта
 - ↓ эффективности со временем (вторичная резистентность)
 - гипотетически – нейродегенерация – ухудшение прогноза

Дозирование ААП

- Рекомендованные на основании КИ дозировки ААП нуждаются в определенных коррективах
Отсутствуют обоснованные стратегии оптимального режима дозирования ААП
- Ряд побочных эффектов не зависят от дозы (агранулоцитоз)
- Оптимальная стратегия – индивидуальный подбор эффективной дозы (в пределах разрешенной), а не стандартное применение терапевтических схем

Коррекция дозы при переходе к поддерживающей терапии

- Не существует обоснованной единой оптимальной стратегии
- Традиционные нейролептики
 - Как правило, снижение дозы до «минимально эффективной»; длительность острой терапии при ее адекватности и эффективности как минимум 6-8 недель перед снижением дозировки
- Атипичные антипсихотические препараты
 - Продолжение назначения в качестве поддерживающей дозы той же дозировки, которая была эффективной при острой терапии
 - Снижение дозировки – при использовании высоких доз ААП и не ранее, чем через 6 месяцев (рисперидон, оланзапин)

Проблема дженериков

- Доля дженериков на фармацевтическом рынке
 - США – 20%
 - Япония – 30%
 - Великобритания – 50%
 - Польша – 70%
 - Россия – 95%
- Название препарата
 - Химическое
 - Международное непатентованное
 - Торговое (Brand)

Проблема дженериков

- Оригинальный препарат – впервые синтезированный, прошедший доклинические и клинические исследования, защищенный патентом
- Дженерик (generic) – копия
- Воспроизведенный препарат с доказанной (??) эквивалентностью оригинальному
 - фармацевтическая эквивалентность
 - биоэквивалентность
 - терапевтическая эквивалентность
- Для регистрации препарата в России не требуется доказательство его терапевтической эквивалентности

Эффективность антипсихотической терапии

- *Критерии эффективности*
 - Клинические
 - купирование возбуждения/агрессии, нормализация поведения
 - редукция позитивной симптоматики
 - появление критики и осознания болезни
 - Применение психометрических шкал
- *Длительность терапии*
 - При отсутствии эффекта – 3-6 недель
 - При частичном эффекте – 4-8 недель
- *Стратегии при неэффективности*
 - Контроль за соблюдением режима терапии
 - Повышение дозы
 - Смена препарата

Обострение на фоне приема терапии

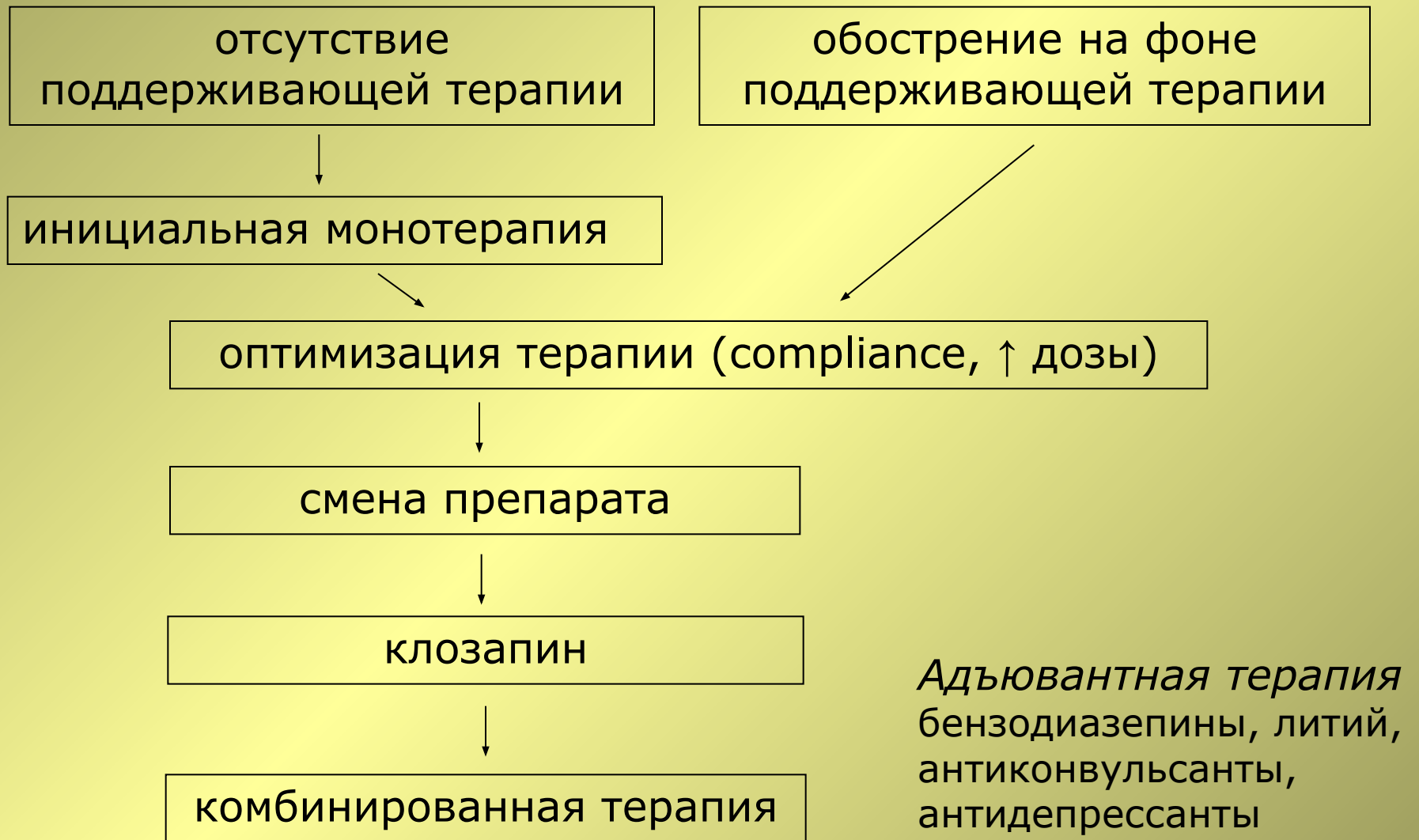
Терапия **пероральным** антипсихотиком

- Соблюдение режима терапии
 - Повышение дозы
 - Смена препарата
- Несоблюдение режима терапии
 - Контроль за соблюдением приема
 - Повышение дозы
 - Смена препарата
 - В дальнейшем возможен переход на депо ААП

Терапия **депонированным** антипсихотиком

- Депо ТН
 - Переход на депо ААП
- Депо ААП
 - Повышение дозы
 - Присоединение пероральной дозировки того же ААП
 - Смена препарата

Стратегии при неэффективности антипсихотической терапии



Препараты, potenziрующие действие антипсихотиков

Анксиолитики

- Бензодиазепины (лоразепам, остальные менее эффективны)
 - Тревога, возбуждение, агрессия
 - Кататония
- Гидроксизин (атаракс) – антиН1-, антиМ1-эффект (седация)

Нормотимики

- Литий (риск побочных эффектов, ЗНС)
 - Аффективные симптомы, резистентность
- Вальпроат
 - Агрессия, резистентность
- Карбамазепин (фармакокинетические взаимодействия)
 - Агрессия ??

Другие

- Глицин и другие ВАК-потенцирующие препараты
- Ингибиторы холинэстеразы
- Блокаторы кальциевых каналов

Препараты, potenziрующие действие антипсихотиков

Антидепрессанты

- Частота депрессии и тревоги при психозах
- Сложности дифф. диагноза с проявлениями ЭПС (паркинсонизм, акатизия), негативными расстройствами
- Есть данные об эффективности АД в отношении аффективных и негативных симптомов (большинство данных получены в исследованиях АД + ТН)
- Риски
 - Обострение психоза
 - Усиление ЭПС
 - Серотониновый синдром
 - Фармакокинетические взаимодействия (СИОЗС)

Резистентность к антипсихотической терапии

Современное определение: два адекватных курса, один из которых ААП

- Проверка наличия «истинной» резистентности
- Попытка еще одной смены препарата
- Клозапин
 - Переход путем кросс-титрации или «последовательной» титрации (меньше гематологических осложнений)
 - Целевая доза – 400 мг
 - При ее неэффективности в течение 4-6 недель – повышение до 900 мг
 - Обследование перед началом лечения и мониторинг
- Комбинированная терапия ??
Альтернатива – высокие дозы ААП ??
Альтернатива – адъювантная терапия
(бензодиазепины, нормотимики, антидепрессанты) ??

Комбинированная антипсихотическая терапия

Допустимая политерапия

- При замене антипсихотика (кросс-титрация)
всегда отменять первый антипсихотик полностью!
- В начале купирующей терапии (lead-in) и в дальнейшем при клинической необходимости (top-up)
- В случае резистентности, когда исчерпаны все терапевтические альтернативы, в т.ч. и клозапин
Выбрать препарат, к которому отмечался наилучший ответ, комбинировать его с препаратом, отличающимся по нейрохимическому механизму (клозапин + амисульприд)

Взаимодействие антипсихотических препаратов

- Антациды – снижение всасывания антипсихотиков
- Антихолинергические, антигистаминные, антиадренергические препараты – аддитивные эффекты
- Антигипертензивные средства – усиление гипотензии (бета-блокаторы – аритмии)
- ИМАО – усиление гипотензии, риск ЗНС
- Антидепрессанты (ТЦА, СИОЗС) – повышение концентрации антипсихотиков; антипсихотики могут повышать концентрацию ТЦА
- Оральные контрацептивы – повышение концентрации антипсихотиков

Взаимодействие антипсихотических препаратов

- Курение – снижение концентрации антипсихотиков
- Антиконвульсанты, барбитураты – снижение концентрации антипсихотиков
- Препараты, угнетающие ЦНС – усиление седативного эффекта
- Стимуляторы – обострение психоза
- Бромкриптин – обострение психоза
- Литий – риск ЗНС, нейротоксичность
- Дигоксин – повышение всасывания дигоксина
- Варфарин – извращение эффектов варфарина
- Адреналин, эфедрин, мезатон, допамин, леводопа – отсутствие/извращение эффекта

Потенциальные «психотомиметики» 1

- Наркотические и ненаркотические анальгетики: идрометацин (ИНДОЦИН), кетамин (КЕТАЛАР), морфин, пентазоцин (ФОРТРАЛ), и салицилаты (например, аспирин)
- Антибиотики и другие антибактериальные средства: ацикловир (ЗОВИРАКС), амантидин (МИДАНТАН), амфотерицин В (ФУНГИЗОН), хлорохин (ДЕЛАГИН), циклосерин, этионамид, изониазид(НИДРАЗИД), налидиксовая кислота (НЕГРАМ), бензилпенициллин (ПЕНИЦИЛЛИН G).
- Противосудорожные препараты: этосуксимид (СУКСИЛЕП), фенитоин(ДИФЕНИН) и примидин (ГЕКСАМИДИН).
- Антиаллергические препараты: антигистаминные (супрастин, тавегил, димедрол и т.д.).

Потенциальные «психотомиметики» 2

- Антипаркинсонические препараты: леводопа или бромокриптин (ПАРЛОДЕЛ)
- Антидепрессанты: тразодон (АЗОНА) и такие трициклические антидепрессанты, как amitriptilin (АМИЗОЛ) и доксепин.
- Препараты напрестянки (дигоксин и т.д.), лидокаин (КСИЛОКАИН) и прокаинамид (НОВОКАИНАМИД).
- Антигипертензивные препараты: клонидин (КЛОФЕЛИН), метилдопа (ДОПЕГИТ), празозин (ПОЛЬПРЕССИН) и пропранолол (ИНДЕРАЛ).
- Средства от насморка: эфедрин, оксиметазолин (НАЗОЛ) и псевдоэфедрин.

Потенциальные «психотомиметики» 3

- Амфетамины – большинство амфетаминов (например, фенамин, первитин, «экстази») не вызывают галлюцинаций. Среди амфетаминов, обладающих галлюциногенным действием, наиболее известен мескалин)
- РСР (фенициклидин), кокаин и крэк (свободное основание кокаина).
- Транквилизаторы, такие как алпразолам (КСАНАКС), диазепам (РЕЛАНИУМ) и триазолам; барбитураты.
- Стероиды, как дексаметазон (ДЕКСАВЕН) и преднизолон (ДЕКОРТИН).
- Другие препараты, например, атропин, аминокaproновая кислота, баклофен, циметидин (ТАГАМЕТ), ранитидин (ЗАНТАК), дисульфирам (ЭСПЕРАЛЬ), гормоны щитовидной железы и винкристин (ЦИТОМИД).

Применение антипсихотических препаратов в особых ситуациях

- Прием лекарственных препаратов
 - Агонисты дофамина
 - Антихолинергические препараты
- Злоупотребление ПАВ
 - Алкогольный делирий
 - С-м отмены бензодиазепинов, барбитуратов
 - Употребление галлюциногенов
- Пожилые пациенты
 - Деменция
- Беременность