

# Антипсихотики (нейролептики)

---



*Плахонин Роман Игоревич.  
Кафедра фундаментальной и  
клинической фармакологии*

# Определение

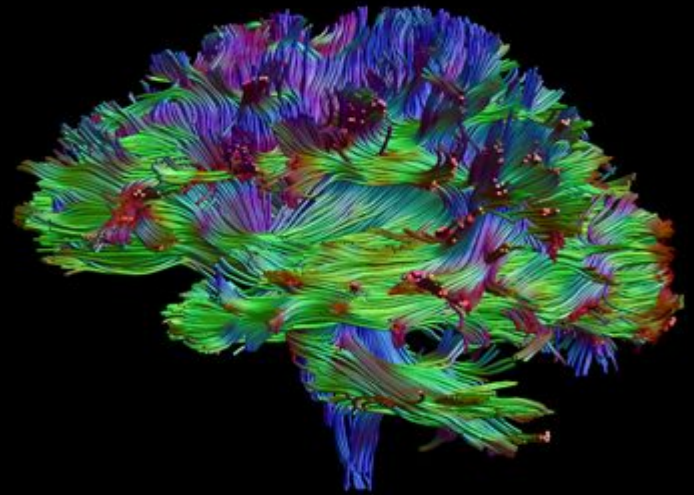
---

- 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

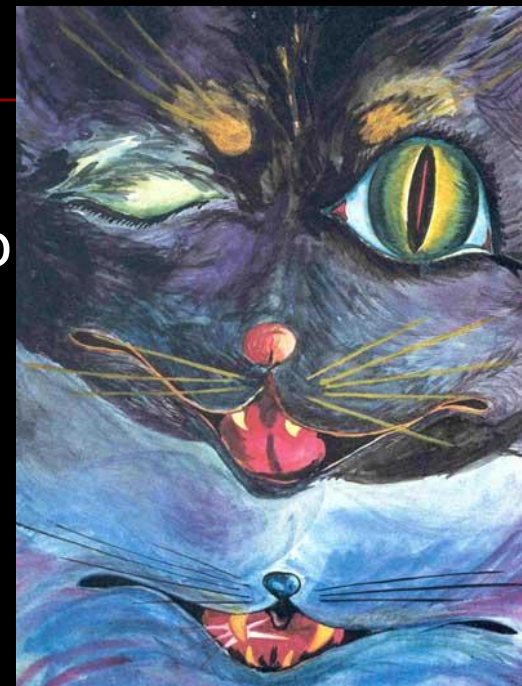


**С осторожностью применять для лечения психозов на фоне деменции у пожилых – повышение риска инсультов, смерти, включая внезапную смерть!!!!**

## 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

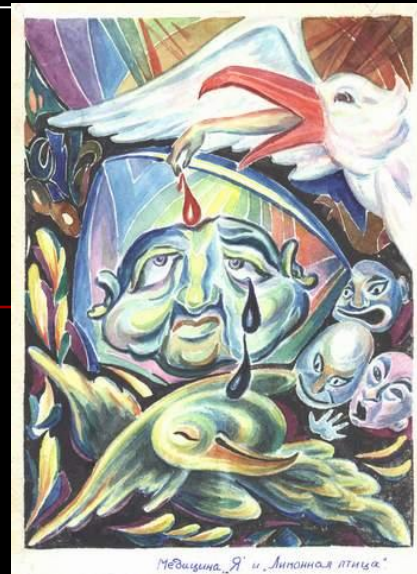


# Симптомы шизофрении

- **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.





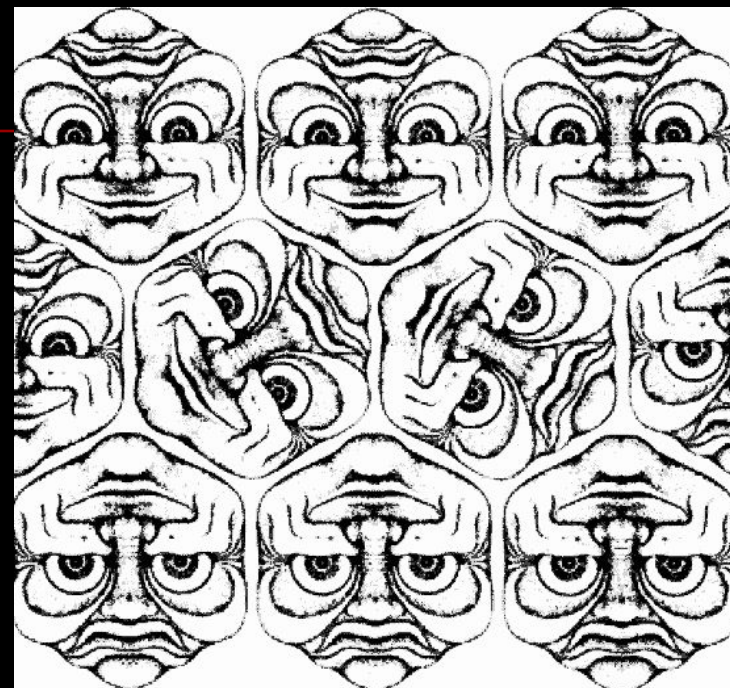
# Классификация нейролептиков

---

- I поколение – «типичные»
- II поколение – «атипичные»
- (Атипичные - меньший риск развития экстрапирамидных расстройств (ЭПР))

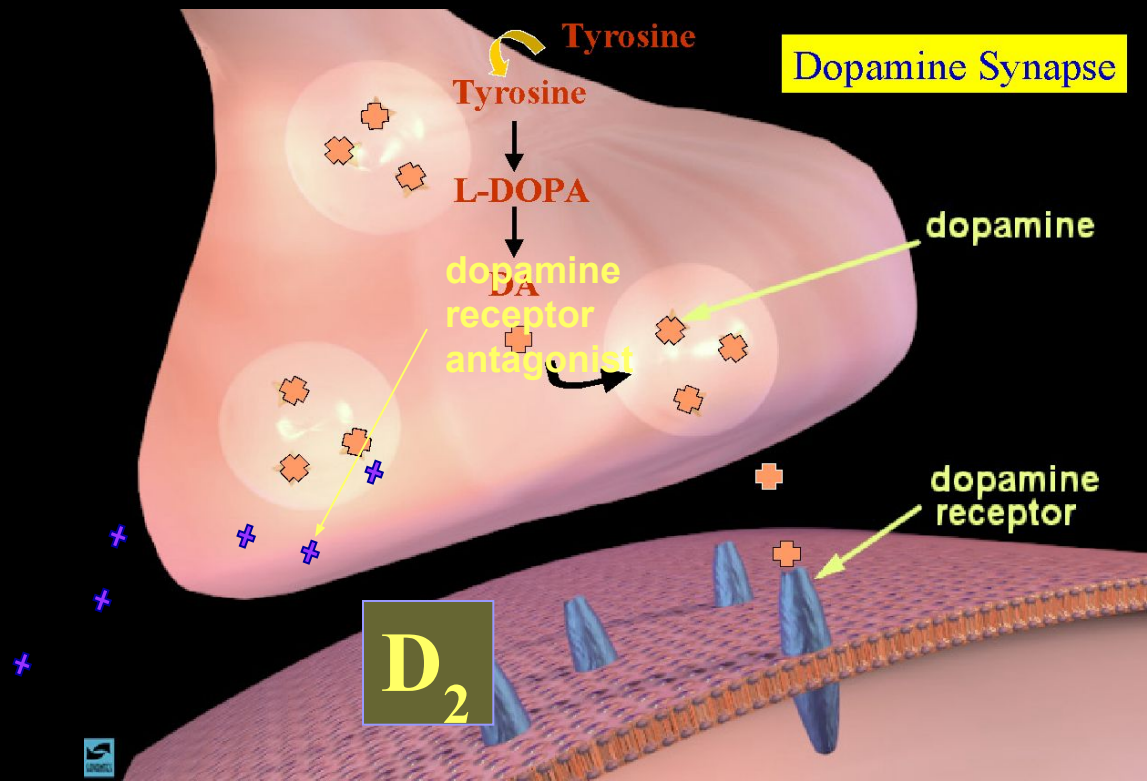


# Механизм действия антипсихотиков

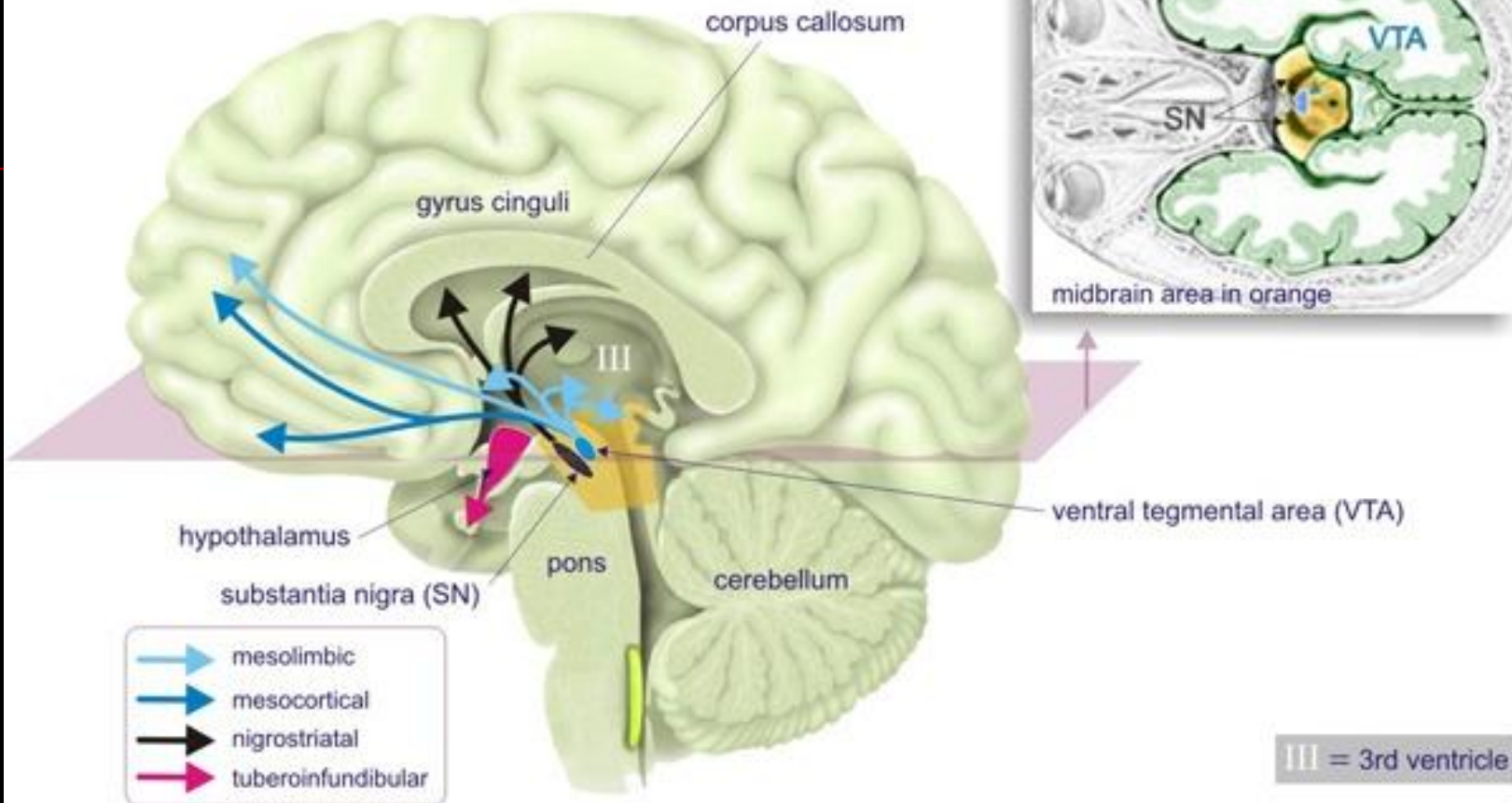


- До конца не выяснен
- Терапевтическое действие связывают с **антагонизмом с центральными допаминергическими (D-2 рецепторами)**, но также являются антагонистами:
  - ✓ серотонинергических,
  - ✓ мускариновых,
  - ✓ альфа1-адренергических,
  - ✓ H1-гистаминовых рецепторов.

# Механизм действия АНТИПСИХОТИКОВ

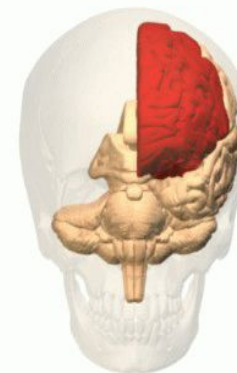


## reward circuits employing dopamine



**Антипсихотическое действие обусловлено угнетением дофаминергической нейротрансмиттерной передачи в мезолимбической области (преимущественно блокада D2-рецепторов) - устранение позитивной симптоматики (бред, галлюцинаций)**

# Угнетение дофаминергической нейротрансмиссии в разных отделах ЦНС



Отдел ЦНС	Эффект
Мезолимбический тракт	Антипсихотический
Мезокортикальный путь	Развитие <b>негативной симптоматики</b> (эмоциональный аутизм, социальная изоляция, апатия, ангедония) и <b>нейрокогнитивного дефицита</b> (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)	<b>Гиперпролактинемия</b> → галакторея, гинекомастия, нарушения менструального цикла, половые дисфункции, депрессия, повышенный риск остеопороза, онкологические заболевания, опухоли гипофиза, <b>бесплодие</b>
Гипоталамус	Торможение секреции кортикотропина и соматотропного гормона, терморегуляторные центры → <b>гипотермия</b>

# Механизм действия атипичных препаратов

- Антагонизм в отношении D-2 рецепторов (могут влиять и на другие D-рецепторы) + антагонизм в отношении 5-HT<sub>2</sub> рецепторов

## Исключения:

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

Арипипразол – частичный агонизм с дофаминовыми рецепторами



## 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, Kneegtering H, et al. Estimating dopamine D<sub>2</sub> 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)*



# 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.



# 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.

# 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

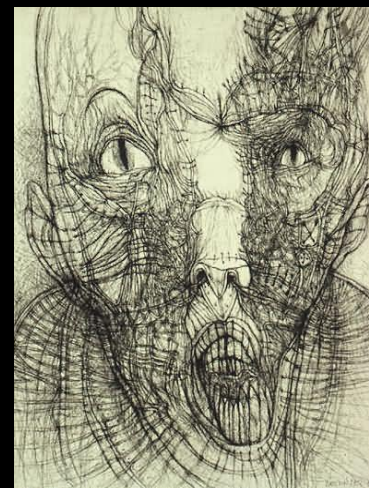
- С алифатическим радикалом
- С пиперазиновым радикалом
- С пиперидиновым радикалом



# Производные фенотиазина с алифатическим радикалом

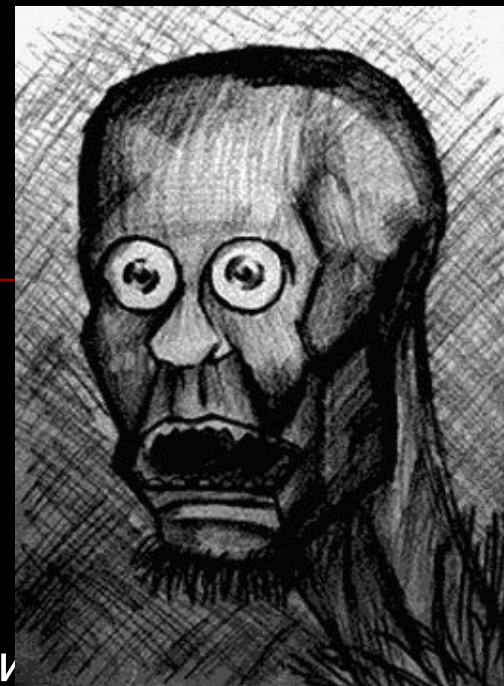
- **Хлорпромазина** гидрохлорид (Аминазин)
- **Левомепромазина** гидрохлорид (Тизерцин)
- **Промазина** гидрохлорид (Пропазин)

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

---

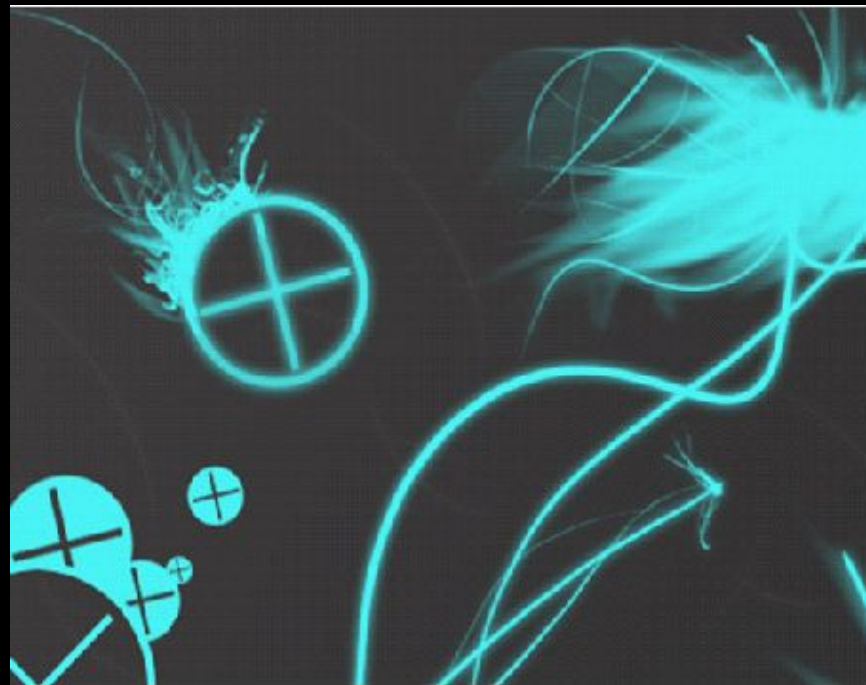
низкое сродство к  
D2 рецепторам

Тиоридазин

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 II поколения - атипичные

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



# Клозапин

- Первый из атипичных антипсихотиков.  
Относительно слабый D2-блокатор, блокирует D4 –рецепторы, сильный блокатор 5-HT<sub>2A</sub>, H<sub>1</sub>, альфа<sub>1</sub>, альфа<sub>2</sub>, 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.



Спасибо за  
внимание!