

# **Антипсихотические препараты**

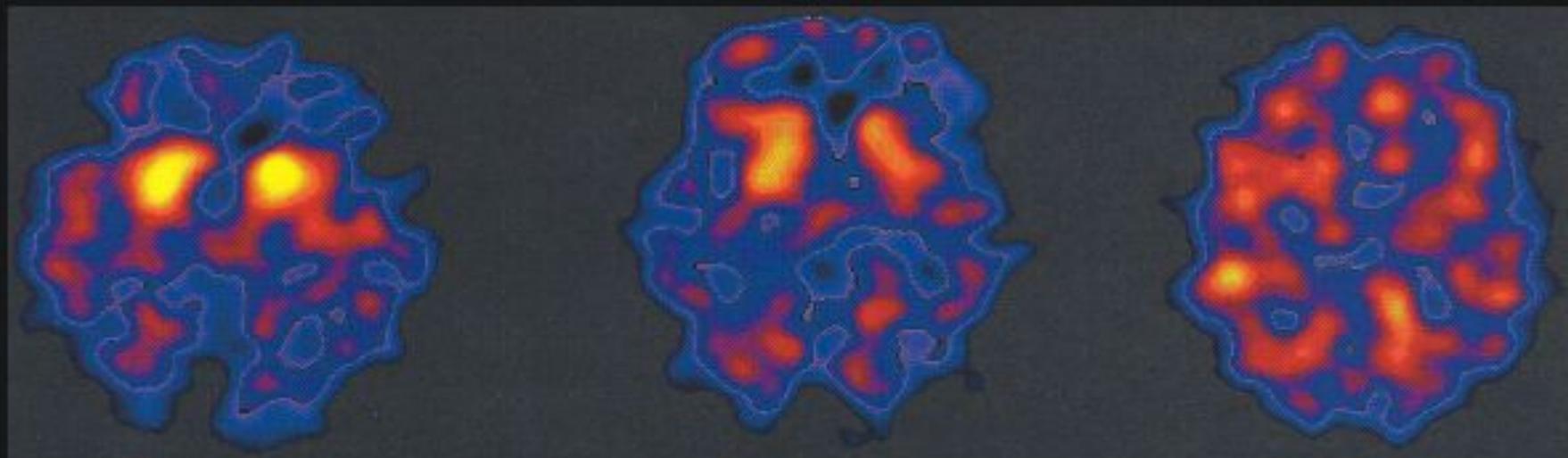
# Прогресс фармакотерапии

- 1952 – хлорпромазин (аминазин)
- 1957 – трифлуоперазин, тиопроперазин и другие фенотиазины
- 1958 – галоперидол, родоначальник группы бутирофенонов
- 1966 – сульпирид, родоначальник группы бензамидов
- 1968 – клозапин, родоначальник группы атипичных антипсихотиков
- 1978 – зотепин (лодопин)
- 1988 – рисперидон (рисполепт)
- 1996 – оланзапин (зипрекса)
- 1997 – кветиапин (сероквель)
- 2000 – амисульприд (солиан)
- 2002 – зипразидон (зелдокс)
- 2003 - арипипразол (абилифай)
- 2005 - сертиндол (сердолект)
- Другие атипичные нейролептики (палиперидон, блонансерин, илоперидол, азендин, буфепренокс и др.)

Хлорпромазин разрабатывался в качестве антигистаминового препарата, при его клиническом использовании были выявлены антипсихотические свойства. Хлорпромазин явился моделью для разработки большого количества химически различных соединений для лечения психозов. Однако все препараты первого поколения (за исключением клозапина) вызывали развитие побочных экстрапирамидных симптомов (ЭПС) благодаря выраженному антагонизму к D2-дофаминовым рецепторам

В соответствии с дофаминергической гипотезой А. Карлсона, за которую он в 2000 году был удостоен Нобелевской премии, блокада D2-дофаминовых рецепторов является основным механизмом развития антипсихотического эффекта как классических нейролептиков, так и атипичных антипсихотиков.

## [<sup>123</sup>I]BZM SPET SCANS OF STRIATAL D<sub>2</sub> RECEPTOR OCCUPANCY



Healthy volunteer

High D<sub>2</sub> receptor availability =  
no occupancy

Clozapine treated  
patient with schizophrenia

Medium D<sub>2</sub> receptor availability =  
medium (~60%) occupancy

Typical antipsychotic-treated  
patient with schizophrenia

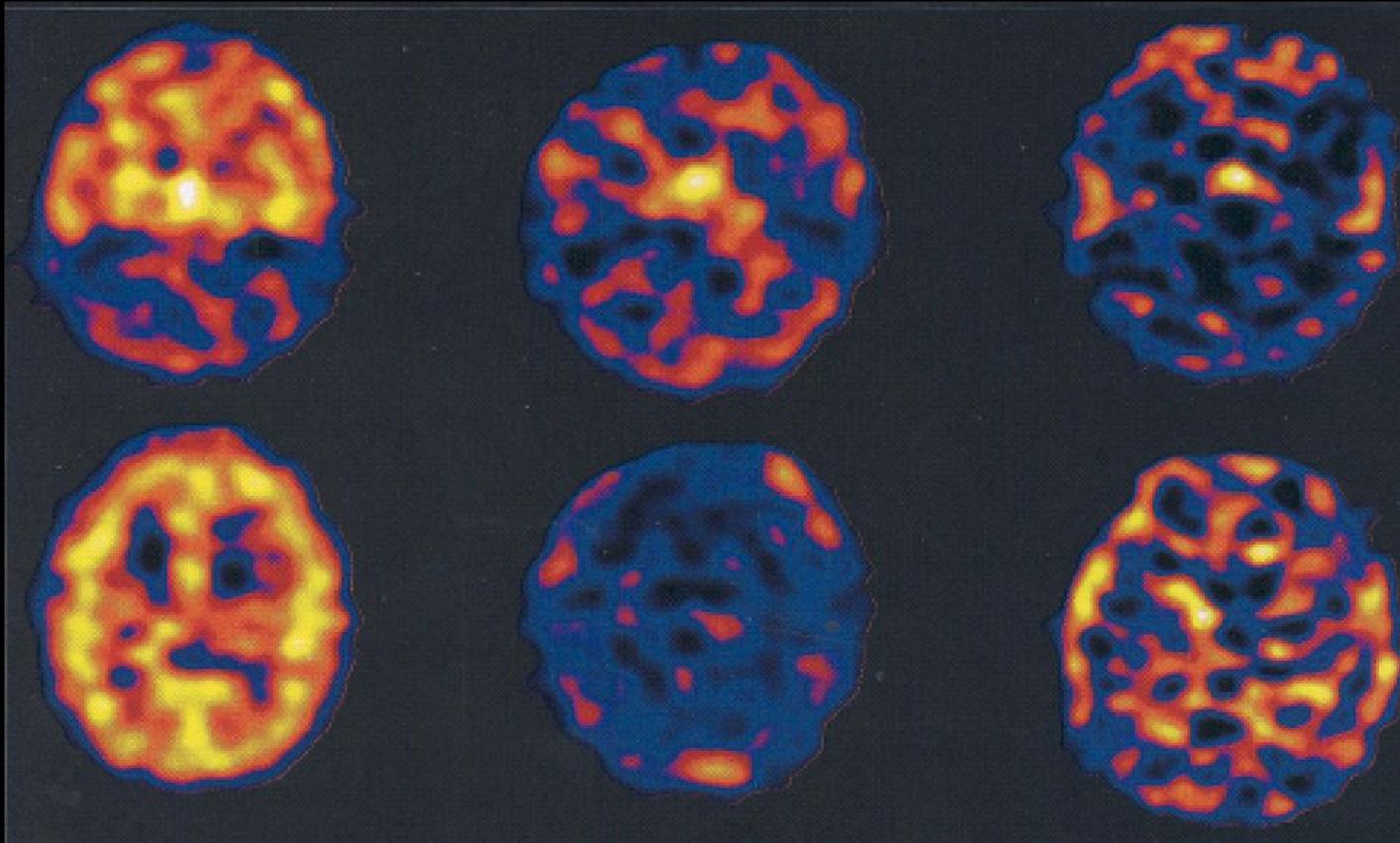
Low D<sub>2</sub> receptor availability =  
high (80%+) occupancy

# Single photon emission tomography (SPET) scans of 5-HT<sub>2A</sub> receptor

## SPET SCANS OF 5-HT<sub>2A</sub> RECEPTOR DENSITY

Temporal  
cortex and  
cerebellum

Frontal,  
parietal and  
occipital  
cortices



Healthy volunteer

Clozapine treated

Risperidone treated

255  
248  
208  
180  
127  
102  
94  
33

Some of the neurotransmitters and neuromodulators that have been identified in the mammalian brain

Transmitter	Distribution in brain	Physiological	Involvement in CNS disease
Noradrenaline	Most regions: long axons project from pons and brainstem	$\alpha_1$ receptors – inhibitory $\beta_1$ receptors – inhibitory $\beta_2$ receptors – excitatory?	Depression Mania
Dopamine	Most regions: short, medium and long axonal projections	D <sub>1</sub> /D <sub>5</sub> receptors – stimulatory D <sub>2</sub> receptors – inhibitory D <sub>3</sub> /D <sub>4</sub> receptors – ?	Schizophrenia ?Mania
5-Hydroxytryptamine	Most regions: project from pons and brainstem	5-HT <sub>1A</sub> receptors – inhibitory 5-HT <sub>2</sub> receptors – ? 5-HT <sub>3</sub> receptors – ?	Depression ?Schizophrenia Anxiety
Acetylcholine	Most regions: long and short axonal projections from basal forebrain	M <sub>1</sub> receptors – excitatory M <sub>2</sub> receptors – inhibitory N receptors – excitatory	Dementias ?Mania
Adrenaline GABA	Midbrain and brainstem Supraspinal interneurons	Possibly same as for noradrenaline A receptors – hyperpolarize membranes (inhibitory) B receptors – inhibitory	?Depression Anxiety Seizures, epilepsy
Glycine	Spinal interneurons; modulates NMDA amino acid receptors in brain	Hyperpolarize membranes Strych-sensitive receptors – inhibitory Strych-insensitive receptors – excitatory	?Seizures Learning and memory ?Seizures
Glutamate and aspartate	Long neurons	Quisqualate – depolarizes membranes NMDA – depolarizes membranes Kainate – depolarizes membranes	Seizures ?Schizophrenia

Substances with a neuromodulatory effect on brain neurotransmitters by direct actions of specific receptors that modify the actions of the transmitters listed include: prostaglandins, adenosine, enkephalins, substance P, cholecystokinin, endorphins, endogenous benzodiazepine receptor ligands, and possibly histamine. CNS, central nervous system. NMDA, N-methyl-D-aspartate. Strych, strychnine.

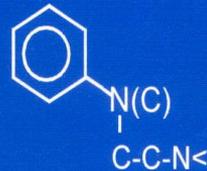
## Аффинитет к различным рецепторам у атипичных антипсихотиков в сравнении с галоперидолом

	D1	D2	D3	D4	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	α <sub>1</sub>	H <sub>1</sub>	ACh
<b>Галоперидол</b>	210	1	2	3	45	>10 000	6	440	5500
<b>Клозапин</b>	85	160	170	50	16	10	7	1	2
<b>Оланзапин</b>	31	44	50	50	5	11	19	3	2
<b>Кветиапин</b>	460	580	940	1900	300	5100	7	11	>1000
<b>Рисперидон</b>	430	2	10	10	0,5	25	1	20	>1000
<b>Зипразидон</b>	525	4	7	32	0,4	1	10	50	>1000

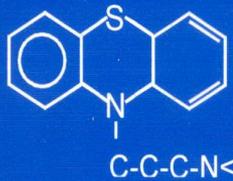
Аффинитет (константы диссоциации) выражен в наномолях. Чем меньше число, тем выше аффинитет

# Химическая структура основных групп антипсихотиков

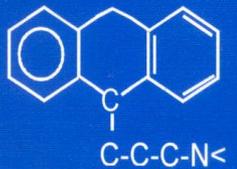
Облигатный фрагмент химической формулы нейролептиков  
P. Linszen (1985)



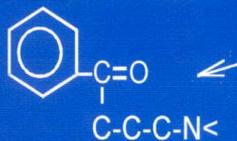
Фенотиазины



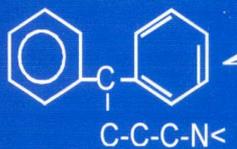
Тиоксантены



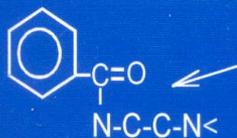
Бутирофеноны



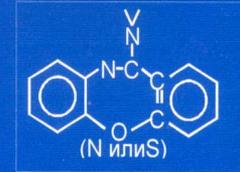
Дифенил-бутил-пиперидины



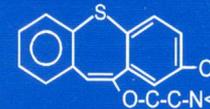
Бензамиды



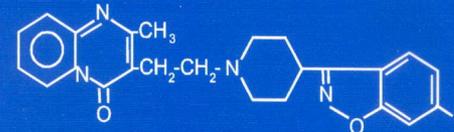
Дибензодиазепины (локсапин, кветиапин, клозапин, оланзапин)



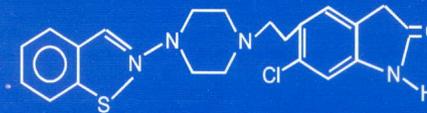
Дибензотиепин (зотепин)



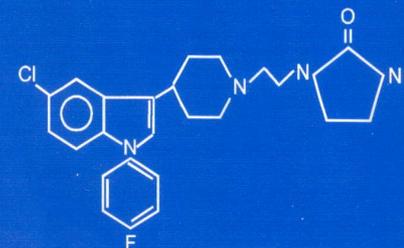
Бензисоксазол (рисперидон)



Бензотиазоллилпиперазин (зипразидон)



Имидазидолин (сертиндол)



## Химическая структура

- **Фенотиазины** — исторически первый класс антипсихотических средств — по своей химической структуре представляют собой трициклические молекулы. Все фенотиазины подразделяются на три основных подтипа: алифатические, пиперидиновые и пиперазиновые производные. Фенотиазины с **алифатическими** боковыми цепями (например, хлорпромазин) в основном являются низкопотентными соединениями (то есть для достижения терапевтического эффекта необходимо использовать более высокие дозы препарата).

## Химическая структура

- Пиперидиновые производные обладают антихолинергическими свойствами и в меньшей степени способны вызывать развитие экстрапирамидных расстройств (например, тиоридазин, мезоридазин).

## Химическая структура

- **Пиперазиновые фенотиазины** (например, перфеназин, трифлюоперазин, флуфеназин) являются наиболее мощными антипсихотическими соединениями.

## Химическая структура

- **Пиперазиновые фенотиазины** (например, перфеназин, трифлюоперазин, флуфеназин) являются наиболее мощными антипсихотическими соединениями.

## Химическая структура

- **Тиоксантены** по химической структуре сходны с фенотиазинами

## Химическая структура

- **Бутирофеноны** представляют класс чрезвычайно мощных антипсихотических средств. Из них только галоперидол в настоящее время разрешен для использования в психиатрической практике

## Химическая структура

- Пимозид (дифенилбутилпиперазин), разрешенный для лечения синдрома Жиль де ля Туретта, является также и мощным антипсихотическим препаратом с длительным периодом полураспада (несколько дней).

## Химическая структура

- **Дибензодиазепины**, по химической структуре сходные с трициклическими антидепрессантами, имеют центральное кольцо из семи звеньев с замещенным пиперазиновым производным. Этот класс антипсихотических средств представлен типичным антипсихотиком локсапином [Локсапин не разрешен к применению в России], а также атипичным антипсихотиком клозапином (лепонекс).

## Химическая структура

- Рисперидон является производным бензисоксазола и обладает высоким аффинитетом к D2-дофаминовым рецепторам и 5-HT2 серотониновым рецепторам.

## Химическая структура

- Оланзапин — производное тиенобензодиазепина имеет большее сродство к серотониновым 5-HT<sub>2</sub> рецепторам, чем к дофаминовым рецепторам. По своему профилю связывания с рецепторами мозга оланзапин наиболее сходен с клозапином.

## Химическая структура

- Кветиапин является производным дибензоидазепина с низким аффинитетом к серотониновым рецепторам, но еще более низким аффинитетом в отношении дофаминовых рецепторов. Кроме того, у кветиапина отмечается сродство еще к целому ряду других рецепторов.

# Фармакология

## Мощность препарата и его клиническая эффективность

- Эффективность относится к терапевтическому результату, который может быть достигнут препаратом.
- Понятие мощности описывает количество препарата (дозу), необходимое для достижения терапевтического эффекта.

# Клиническая классификация современных антипсихотических средств

- 1. Низкопотентные (седативные) антипсихотики**  
(левомепромазин, хлорпромазин, промазин, хлорпротиксен,)
- 2. Высокопотентные (инцизивные) антипсихотики**  
(галоперидол, зуклопентиксол, пипотиазин, тиопроперазин, трифлуоперазин, флуфеназин и др.)
- 3. Дезингибирующие нейролептики**  
(сульпирид, карбидин)
- 4. Атипичные антипсихотики**  
(клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, амисульприд, зипразидон, сертиндол, арипипразол)

Approved name	European (mainly Irish/ UK) trade name	USA trade name
Acetazolamide	Diamox	Diamox
Alprazolam	Xanax	Xanax
Amantadine	Symmetrel	Symmetrel
Amisulpride	Solian	—
Amitriptyline	Tryptizol; Lentizol	Elaril; Endep
Amoxapine	Asendin	Asendin
Amphetamine	Benzedrine	Benzedrine
Antipyrine (phenazone)	—	Auralgan
Baclofen	Lioresal	Lioresal
Benperidol	Anquil; Frenactil; Concilium	—
Benserazide	Madopar (with L-dopa)	Madopar (with L-dopa)
Benzhexol	Artane	Artane
Benztropine	Cogentin	Cogentin
Biperiden	Akineton	Akineton
Bromazepam	Lexotan	Lexomil
Bromocriptine	Parlodel	Parlodel
Brotizolam	Ladormin; Lendorm	—
Buprenorphine	Temgesic	—
Bupropion	Zyban	Wellbutrin
Buspirone	Buspar	Buspar
Butorphanol	Torbutrol; Torate; Torbutesic	—

Approved name	European (mainly Irish/ UK) trade name	USA trade name
Cabergoline	Cabaser; Dostinex	Dostinex
Captopril	Capoten; Capozide; Acepril	Capoten; Capozide
Carbamazepine	Tegretol	Tegretol
Carbidopa	Sinemet (with L-dopa)	Sinemet (with L-dopa)
Chlordiazepoxide	Librium	Librium; Limbitrol
Chlormethiazole	Heminevrin	—
Chlorpromazine	Largactil	Thorazine
Cisapride	Prepulsid	Propulsid
Citalopram	Cipramil	Celexa; Lexapro
Clobazam	Frisium	—
Clomipramine	Anafranil	—
Clonazepam	Rivotril	Klonopin
Clonidine	Catapres; Dixarit	Catapres; Dixarit
Clopenthixol	Clopixol	—
Clorazepate	Tranxene	Tranxene
Clozapine	Leponex; Lepotex; Clozaril	Leponex; Lepotex; Clozaril
Co-dergocrine	Hydergine	Hydergine
Corticotrophin	Acthar gel	Acthar
Cyproheptadine	Periactin	Periactin
Cyproterone acetate	Androcur	—
Debrisoquine	Declinax	—
Desferrioxamine mesylate	Desferal	Desferal
Desipramine	Pertofran	Pertofran; Norpramin
Dexamethasone	Decadron	Decadron; Nexadrol
Dexamphetamine	Dexedrine	Dexedrine; Desoxyn
Dextromethorphan	Benylin; Robitussin	Benylin DM; Delsym
Dextropropoxyphene	Distalgesic	Darvon; Darvocet; Propacet
Diazepam	Valium	Valium
Diethylpropion	Tenuate	Tenuate; Tepanil
Digoxin	Lanoxin	Lanoxin
Dihydrocodeine	DF 118; DHC Continus	—
Diphenylhydantoin – <i>see</i> Phenytoin		
Disulfiram	Antabuse	Antabuse
L-Dopa (levodopa)	Larodopa	Larodopa
Dothiepin	Prothiaden	—
Doxepin	Sinequan; Xepin	Sinequan; Zonalon
Ergometrine	Syntometrine	—
Ergotamine	Migril	Ergomar; Ergostat
Ethchlorvynol	Avinol; Serenesil; Normoson	Placidyl
Ethosuximide	Zarontin; Emeside	Zarontin
Ethytoin (ethotoin)	—	Peganone
Fenfluramine	Ponderax	Pondimin
Fentanyl	Durogesic	Sublimaze

Approved name	European (mainly Irish/ UK) trade name	USA trade name
Flumazenil	Anexate	Romazicon
Flunitrazepam	Rohypnol	Rohypnol
Fluoxetine	Affex; Prozac; Prozamel	Prozac
Flupenthixol	Depixol; Fluanxol	—
Fluphenazine	Modecate	Prolixin; Permitil
Flurazepam	Dalmane	Dalmane
Fluvoxamine	Faverin	—
Gabapentin	Neurontin	Neurontin
Galantamine	Reminyl	Reminyl
Haloperidol	Serenace; Haldol	Haldol
Heroin (diacetylmorphine)	Diamorphine	Diamorphine
Hydrocodone	—	Codinal; Codan
Hydromorphone	Palladone	Dilaudid
Imipramine	Tofranil	Tofranil
Iproniazid	Marsilid	Marsilid
Isocarboxazid	Marplan	Marplan
Ketamine	Ketalar	—
Ketanserin	Serefrex; Sufrexal	—
Lamotrigine	Lamical	Lamictal
Levodopa	Madopar; Sinemet	Dopar; Larodopa
Levallorphan	Naloxiphan; Naloxifan	—
Levorphanol	Dromoran	Levo-Dromoran
Lithium	Priadel; Phasal; Camcolit	Lithonate; Lithane; Eskalith
Lofepramine	Gamanil	—
Loprazolam	Dormonox	—
Lorazepam	Ativan	Ativan
Lormetazepam	Loramet	Noctamid
Loxapine	Cloxazepam; Oxilapine	Loxitane
Maprotiline	Ludiomil	—
Medazolam	Nobrium	—
Melperone	Buronal; Eunerpan	—
Meprobamate	Miltown; Equanil	Miltown; Equanil
Mesoridazine	Lidanar; Lidanil	Serentil
Methadone	Physeptone	Dolophrine
Methylphenidate	Ritalin	Ritalin
Metoclopramide	Antimet; Gastrobid; Maxolon; Paramax	Reglan
Metyrapone	Metopirone	Metopirone
Mianserin	Tolvon; Bolvidon	—
Midazolam	Hypnovel	—
Mirtazepine	Zispin; Remeron	—
Moclobemide	Mannerix	—

Approved name	European (mainly Irish/ UK) trade name	USA trade name
Molindone	Lidone; Moban	—
Morphine	Duromorph; MST- Continus	Duromorph; Roxanol
Nabilone	Cesamet	Cesamet
Nalorphine	Allorphine; Anarcon	—
Naloxone	Narcan	Narcan
Nefazodone	Dutonin	Serzone
Nitrazepam	Mogadon	Mogadon
Nomifensine	Merital	Merital
Nortriptyline	Aventyl	Aventyl
Olanzapine	Zyprexa	Zyprexa
Ondansetron	Zofran	Zofran
Oxazepam	Serenid	Serax
Oxcarbamazepine	Trieptal	Trileptal
Oxycodone	Oxycontin	—
Pargyline	Eutonyl	—
Paroxetine	Seraxat; Paxil	Paxil
Pemoline	Volital	Cylert
Penfluridol	Flupidol; Oraleptin	—
Pentazocine	Fortral; Fortagesic	Talwin; Talacem
Pentobarbitone	Nembutal	Nembutal
Pentoxifylline	Trental	Trental
Pergolide	Celance	Permax
Perphenazine	Fentazin	—
Pethidine (meperidine in USA)	Pethilorfan (with leval- lorphan); Pamergan	Demerol
Phenazocine	Narphen	—
Phenelzine	Nardil	Nardil
Phenmetrazine	—	Adipost; Bontril
Phenobarbitone	Luminal	Luminal
Phentermine	Ionamine; Duromine	—
Phenytoin	Epanutin	Dilantin
Physostigmine	Eserine	Antilirium
Pimozide	Orap	Orap
Pindolol	Vistaldix	Visken
Piribedil	Trivastal	—
Pramipexole	Mirapexin	Mirapex; Sifrol
Prazepam	Contrax	Centrax
Primidone	Mysoline	Mysoline
Prochlorperazine	Stemetil	Compazine
Promazine	Sparine	Sparine
Propranolol	Inderal	Inderal
Quetiapine	Serequal	Seoquel

Approved name	European (mainly Irish/ UK) trade name	USA trade name
Reboxetine	Edronax	—
Reserpine	Serpasil	Serpasil
Risperidone	Risperdal	Risperdol
Rivastigmine	Exelon	—
Selegiline	Eldepryl	Eldepryl
Sertraline	Lustral	Zoloft
Sodium valproate (valproic acid)	Epilim	Depakene
Spiroperidol (spiperone)	Spiropitan	—
Sulpiride	Dogmatil; Sulpital	—
Sulthiame	Ospolat; Elisal; Trolone	—
Tacrine (THA)	Cognex	Cognex
Temazepam	Euhypnos; Normison	Levanxol; Cerepax
Thioridazine	Melleril	Melleri
Tiagabine	Gabitril	Gabitril
Topiramate	Topamax	Topamax
Tramadol	Tramex; Xymel; Zydol	Ultram
Tranylcypromine	Parnate	Parnate
Trazodone	Molipaxin	Desyrel
Triazolam	Halcion	Halcion
Triclofos	Tricloryl	—
Trifluoperazine	Stelazine	Stelazine
Trimethadione (troxidone)	Tridione	Tridione
Trimipramine	Surmontil	—
Venlafaxine	Efexor	Effexon
Verapamil	Cordilox; Securon; Univer	Calan; Isoptin
Vigabatrin	Sabril	—
Viloxazine	Vivalan	—
Yohimbine	Aphrodine; Corynine	Actibine; Aphrodyne
Zimelidine	Zelmid; Zelmidine	—
Zolpidem	Stinopt	Ambien
Zopiclone	Zimovane; Imovane	—
Zuclopenthixol	Clopixol	—

# Всасывание и распределение

- У традиционных антипсихотических препаратов существуют формы для перорального и парентерального введения. В то же время атипичные антипсихотики до недавнего времени были доступны только для приема внутрь. Среди типичных нейролептиков фармакокинетика полностью изучена лишь у хлорпромазина, тиоридазина и галоперидола.
- У других препаратов происходит сложное взаимодействие активных и неактивных метаболитов. При пероральном введении всасывание происходит неодинаково. Пища или антациды уменьшают скорость всасывания. Жидкие формы всасываются быстрее и более полно по сравнению с таблетками. При прохождении препарата, принятого внутрь, через печень отмечается значительное снижение его концентрации за счет дезинтоксикационной функции.
- Пик концентрации препарата наблюдается в среднем в пределах от 2 до 4 часов после приема внутрь.

Препараты	Табл., драже (мг)	Капсу лы (мг)	Формы с длит. высвобо ж-дением (мг)	Жидкий концентр ата	Жидкая суспензи я или эликсира	Сиропа (мг/5 мл)	Инъекци иб
<i>Фенотиазины</i>							
<b>Алифатические</b>							
Хлорпромазин (Аминазин)	10*; 25; 50; 100; 200		30*; 75*; 150*; 200*; 300*	30 мг/мл*; 100 мг/мл*		10 мг/5 мл*	25 мг/мл; 10 мг/мл; 50 мг/мл; 100 мг/мл
<b>Пиперидины</b>							
Мезоридазин (Серентил)*	10; 25; 50; 100		25 мг/мл				25 мг/мл
Тиоридазин (Сонапакс, Меллерил)	10; 15; 25; 50; 100; 150*; 200*			30 мг/мл*; 100 мг/мл*	25 мг/мл*; 100 мг/5 мл*		

Препараты	Табл., драже (мг)	Капсу лы (мг)	Формы с длит. высвобо ж-дением (мг)	Жидкий концентрат а	Жидкая суспензия или эликсир а	Сиропа (мг/5 мл)	Инъекци и б
<i>Пиперазины</i>							
Флуфеназин (Модитен, Миренил)	1; 2,5*; 5*; 10*			5 мг/мл*	0,5 мг/мл*; 2,5 мг/5 мл*		2,5 мг/мл*
Перфеназин (Этаперазин )	2*; 4; 8*; 10; 16*			16 мг/5 мл*			5 мг/мл*
Трифлюопе разин (Эсказин, Трифтазин)	1; 2; 5; 10; 20			10 мг/мл*			1 мг/мл; 2 мг/мл
<i>Тиоксантены</i>							
Тиотиксен* (Наван)		1; 2; 5; 10; 20		5 мг/мл			2 мг/мл; 5 мг/мл

Препараты	Табл., драже (мг)	Капсу лы (мг)	Формы с длит. высвобо ж-дением (мг)	Жидкий концентрат а	Жидкая суспенз ия или эликси ра	Сиропа (мг/5 мл)	Инъекци иб
<i>Дибензодиазепины</i>							
Локсапин* (Локситан)		5; 10; 25; 50		25 мг/мл			50 мг/мл
Клозапин (Лепонекс, Азалептин)	25; 100						
<i>Бензисоксазолы</i>							
Рisperидон (Рисполепт, Риспердал)	1; 2; 3; 4			1 мг/мл			

Препараты	Табл., драже (мг)	Кап сул ы (мг)	Формы с длит. высвобо ж-дением (мг)	Жидкий концентрат	Жидкая суспензия или эликсир	Сиропа (мг/5 мл)	Инъекци иб
<i>Бутирофеноны</i>							
Галоперидол (Галдол)	0,5; 1; 2; 5; 10; 20*			2 мг/мл			5 мг/мл
<i>Тиенобензодиазепины</i>							
Оланзапин (Зипрекса)	2,5*; 5; 7,5*; 10						10 мг/мл
<i>Дибензотиазепины</i>							
Кветиапин (Сероквель)	25; 100; 200						

Препараты	Табл., драже (мг)	Кап сул ы (мг)	Формы с длит. высвобо ж-дением (мг)	Жидкий концентрат а	Жидкая суспензия или эликсир а	Сиропа (мг/5 мл)	Инъекци иб
<i>Индолоны</i>							
Молиндон* (Мобан)	5; 10; 25; 50; 100			20 мг/мл			
<i>Дифенилбутилпиперидин</i>							
Пимозид* (Орап)	2						

- При парентеральном введении всасывание антипсихотиков происходит быстрее и более полно. Терапевтический эффект препарата проявляется спустя 15-20 минут после внутримышечного введения, а максимальный эффект — через 30-60 минут.
- При внутривенном введении некоторые препараты начинают действовать уже через несколько минут, а максимальный эффект достигается через 20-30 минут. (Внутривенное введение антипсихотических препаратов не разрешено в США).
- При парентеральном введении лекарственные средства не проходят через порталное кровообращение, уровень антипсихотика в сыворотке крови значительно выше, чем при эквивалентном использовании препаратов перорально.

- Антипсихотические средства связываются с белками плазмы крови в высокой степени (85%-90%).
- Осторожно применять для лечения сопутствующих заболеваний другие препараты, обладающие высокой степенью связывания с белками плазмы крови (например, варфарин, дигоксин), из-за конкуренции за связывание с белком, что может вести к увеличению концентрации свободных или несвязанных фракций антипсихотических препаратов и других лекарственных средств.
- Антипсихотические препараты обладают высокой липофильностью, они легко проникают через гематоэнцефалический барьер и могут достигать высоких концентраций в ткани мозга.
- Концентрация антипсихотика в мозге выше, чем в плазме крови.
- Учитывая высокую степень связывания с белком и тканями организма, антипсихотические препараты сложно удалить из организма при помощи диализа.

## Метаболизм и выведение из организма

- Большинство антипсихотических препаратов метаболизируются в печени до деметилированных и гидроксिलированных форм.
- Они обладают большей водорастворимостью, чем исходные соединения, и легче выводятся почками из организма.
- Гидроксिलированные соединения в дальнейшем метаболизируются преимущественно путем конъюгации с глюкуроновой кислотой.
- Многие из гидроксिलированных и деметилированных метаболитов фенотиазинов обладают способностью блокировать дофаминовые рецепторы.
- Гидроксिलированный метаболит галоперидола (оксигалоперидол) неактивен.
- В отношении метаболитов антипсихотических препаратов другой химической структуры многое остается неизученным.

## PHARMACOKINETIC ASPECTS OF PSYCHOPHARMACOLOGY

**Table 3.3.** Main types of drug metabolized by cytochrome P450 isozymes

CypP450 1A2	Antidepressants – tricyclics, mirtazepine, fluoxetine* Antipsychotics – clozapine, haloperidol, olanzapine, phenothiazines Sedative/hypnotics – zopiclone Beta-blockers – propranolol, warfarin, theophylline
CypP450 2C19	Antidepressants – amitriptyline, clomipramine, imipramine, moclobemide, citalopram Antipsychotics – olanzapine Mood stabilizers – phenytoin, valproate, topiramate Sedative/anxiolytics – diazepam, barbiturates Beta-blockers – propranolol
CypP450 2D6	Antidepressants – tricyclics, fluoxetine*, paroxetine*, sertraline*, mirtazepine, venlafaxine, mianserin Antipsychotics – phenothiazines, haloperidol, clozapine, olanzapine, quetiapine Antiarrhythmics – encainide, flecainide, mexiletine Beta-blockers – alprenolol, metoprolol, propranolol, timolol Opiates – codeine, dextromethorphan, ethylmorphine
CypP450 3A3/4	Antidepressants – tricyclics, nefazodone*, fluoxetine*, fluvoxamine*, citalopram, mirtazepine, venlafaxine Antipsychotics – chlorpromazine, clozapine, pimozide, quetiapine, risperidone Anxiolytics – clonazepam, diazepam, temazepam, triazolam, alprazolam, midazolam, buspirone Anticonvulsants – ethosuximide, carbamazepine Calcium channel blockers – diltiazem, felodipine, nifedipine, verapamil Antibiotics – clarithromycin, erythromycin Others – omeprazole, cisapride, dapson, lavastatin

\*Also inhibits this enzyme.

A summary of the main classes of psychotropic drugs metabolized by the P450 enzymes, together with some of the drugs of other classes with which they may interact, is given in Table 3.3.

## Период полувыведения

- Период полувыведения большинства типичных антипсихотических препаратов составляет от 18 до 40 часов.
- Однако различные факторы, такие как генетически детерминированная скорость метаболизма, возраст, параллельное введение других препаратов, метаболизирующихся в печени, влияют на период полувыведения в такой степени, что уровень препарата в крови может отличаться у отдельных больных в 10-20 раз.

# Фармакокинетика атипичных антипсихотиков

Препарат	Пик концентрации в плазме крови (часы)	Связывание с белками крови	Период полувыведения (часы)	Метаболизм через цитохром P450 (CYP)
Клозапин	3	95%	12	IA2; IIE1; IIIA4
Амисульприд	1-3	17%	11-13	Выводится почками в неизменном виде
Арипипразол	3-5	99%	75-94 (активный метаболит)	2D6, 3A4
Рisperидон	2	90%	20-32	IID6; IIIA4
Оланзапин	5 - 8	93%	21–54 (30)	IA2
Сертиндол	10	99%	24 - 96	?
Кветиапин	1.2 – 1.8	83%	6	IIIA4
Зипразидон	3.8 – 5.0	99%	5 - 7	IIIA4

# Пролонгированные формы препаратов

- Пролонгированные формы типичных антипсихотических препаратов, в которых действующее вещество связано с липидами эфирными цепями. Препарат вводят внутримышечно в масляном растворе, который замедляет его всасывание.
- Единственные в настоящее время разрешенные к применению депонированные препараты — деканоат флуфеназина (модитен-депо), деканоат галоперидола, флупентиксола (флуанксол-депо), зуклопентиксола (клопиксол-депо). Атипичные – Рисполепт-Конста.
- Флуфеназина деканоат имеет период полувыведения от 7 до 10 дней, что позволяет осуществлять его введение приблизительно каждые 2 недели.
- Галоперидола деканоат обладает более длительным периодом полувыведения, что определяет интервалы между введением от 3 до 6 недель, в зависимости от скорости всасывания у конкретного больного.
- Рисперидон Конста (Рисполепт Конста) недавно был зарегистрирован в России и является первым пролонгированным атипичным антипсихотиком.
- В настоящее время разрабатываются пролонгированные формы других препаратов (например, оланзапина).
- В отличие от других депонированных нейролептиков замедленное высвобождение препарата основано на совершенно новой технологии постепенной биodeградации специальных полимерных микросфер, которые, разрушаясь в организме без остатка, способны равномерно высвобождать рисперидон в течение нескольких недель

## Уровень в плазме крови

- Значительный индивидуальный разброс концентраций антипсихотического препарата в плазме крови при приеме внутрь.
- Частое несоблюдение больными с психическими расстройствами режима терапии.
- Полезно иметь объективные показатели уровня препаратов в крови для оптимизации клинического эффекта.
- Существовала надежда на определение терапевтического окна содержания препарата в плазме крови для некоторых антипсихотиков. Однако измерение уровня антипсихотика в плазме крови различными хроматографическими и спектроскопическими методами не обнаружило корреляционной связи с клинической эффективностью.
- Данная проблема, по крайней мере частично, связана с наличием активных метаболитов.
- У некоторых антипсихотиков обнаруживают несколько активных метаболитов (например, у тиоридазина), так что определение уровня данного препарата в плазме крови для выявления связи с клиническим эффектом лишено практического смысла.

Таким образом, клиническое наблюдение и регистрация отдельных симптомов с помощью современных психометрических шкал [Среди наиболее проверенных шкал для этих целей можно рекомендовать BPRS, SANS, SAPS и особенно популярную в последние годы PANSS остаются основными методами оценки эффективности препарата.

# Механизм действия

- Классические нейролептики (подобные галоперидолу) и атипичные антипсихотики (рисперидон и зипразидон) являются мощными антагонистами D2-дофаминовых рецепторов, а клозапин и кветиапин обладают слабым аффинитетом к D2-рецепторам
- Позитронно-эмиссионная томография показывает значительно более низкие уровни блокады D2-рецепторов у этих препаратов в клинически эффективных дозах по сравнению с типичными нейролептиками.

# Механизм действия

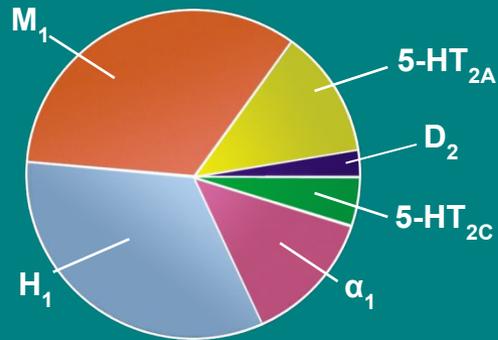
- Общим свойством атипичных антипсихотических средств является способность блокировать серотониновые 5-HT<sub>2A</sub> рецепторы.
- Оланзапин, рисперидон и зипразидон обладают выраженным сродством к данному типу рецепторов.
- У кветиапина сродство к 5-HT<sub>2A</sub> рецепторам выражено слабее

# Механизм действия

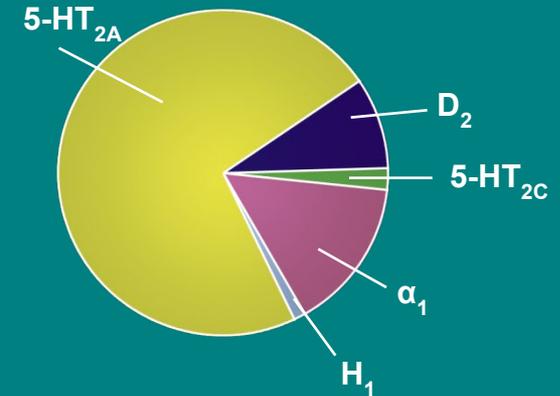
- Считается, что блокада D2-рецепторов в мезолимбической и мезокортикальной областях отвечает за терапевтическое действие антипсихотических препаратов, а в нигростриальной области — за развитие ЭПС.
- В области гипоталамуса также существуют дофаминергические проводящие пути и дофамин действует как ингибитор синтеза и высвобождения пролактина из ядер гипофиза.
- Блокируя дофаминовую передачу в тубероинфундибулярной системе, антипсихотические препараты с сильным антагонизмом к D2-рецепторам могут приводить к развитию гиперпролактинемии.
- Механизм высокой эффективности клозапина до сих пор остается неизвестным.

# Фармакология атипичных антипсихотиков

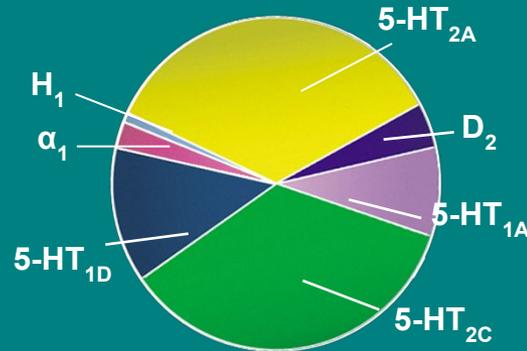
Clozapine



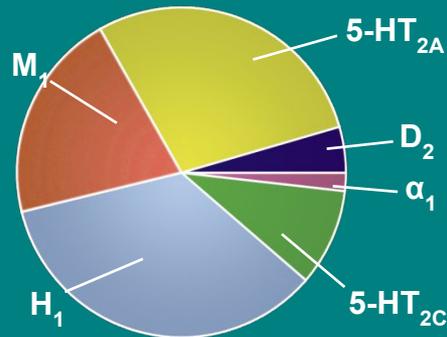
Risperidone



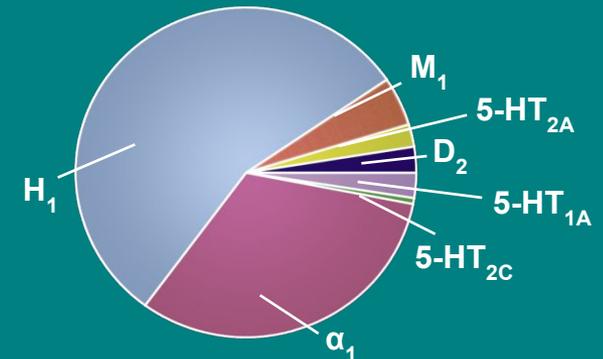
Ziprasidone



Olanzapine



Quetiapine



Zorn SH et al. *Interactive Monoaminergic Brain Disorders*. 1999;377-393.

Schmidt AW et al. *Eur J Pharmacol*. 2001;425:197-201.

# Нейрорецепторный профиль связывания атипичных антипсихотиков при применении в дозе, блокирующей более 70% D-2 рецепторов в лимбических структурах мозга

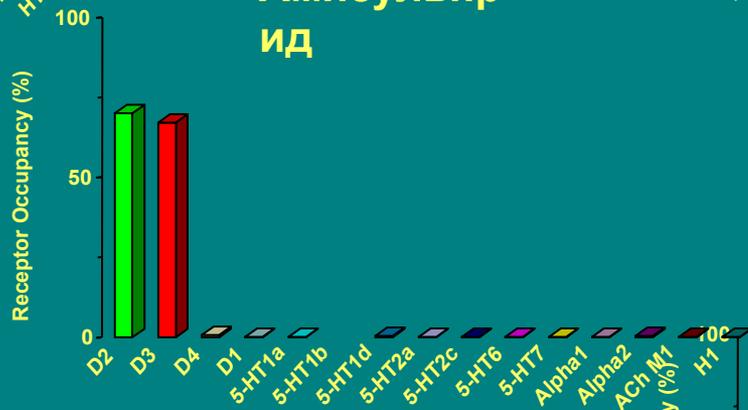
## Кветиапин



## Оланзапи



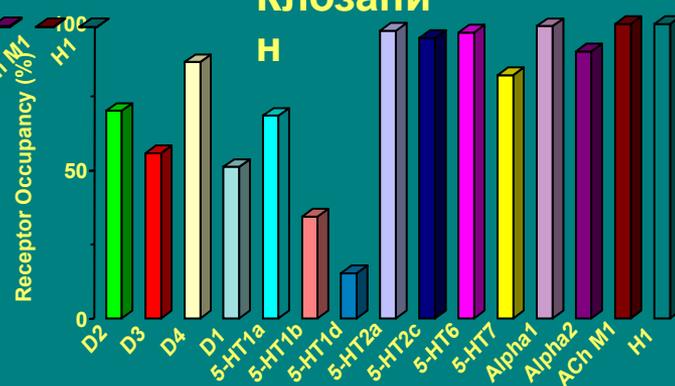
## Амисульприд



## Рисперидон



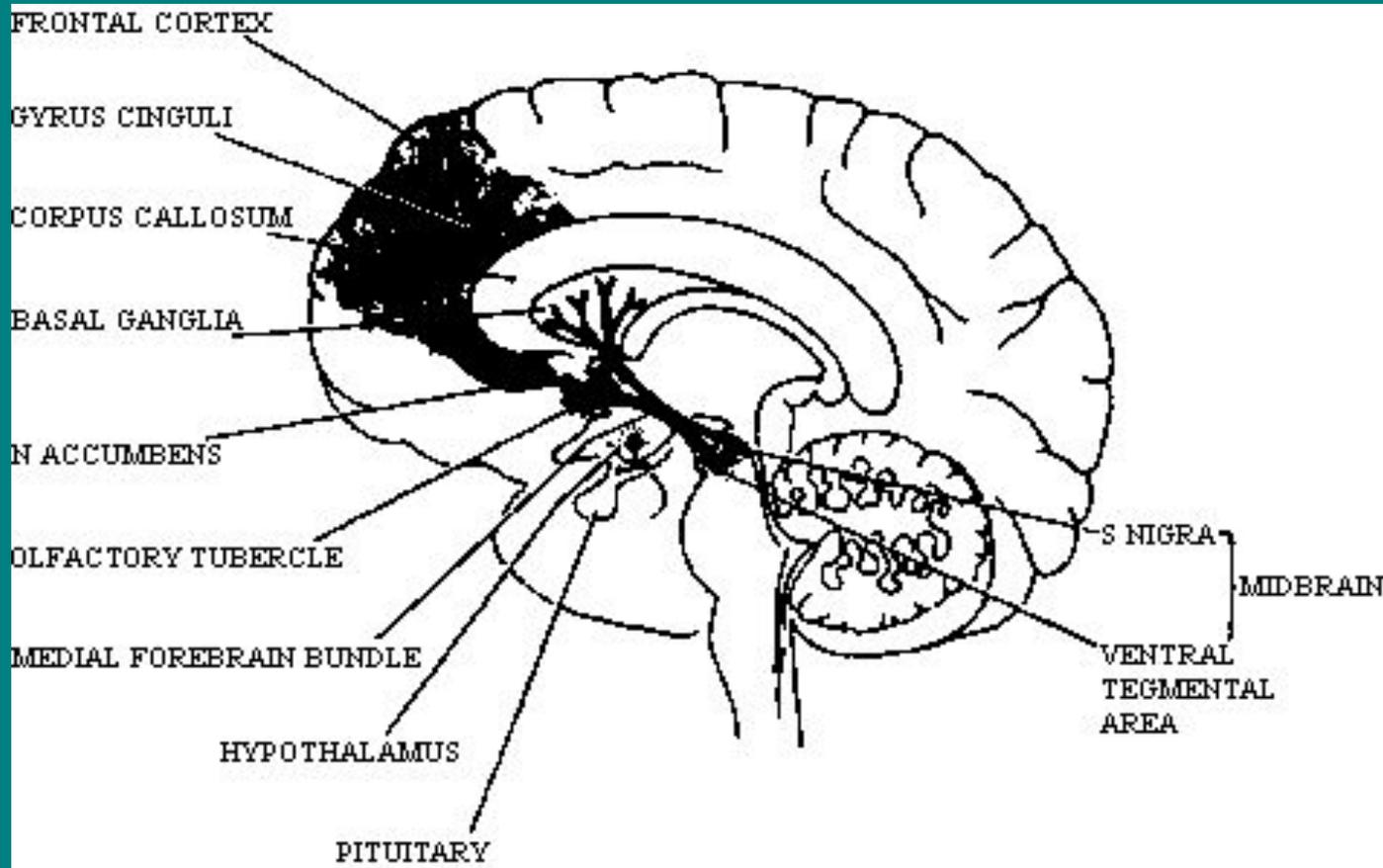
## Клозапи



# Сравнительная сила блокирующего действия нейролептиков на рецепторы мозга

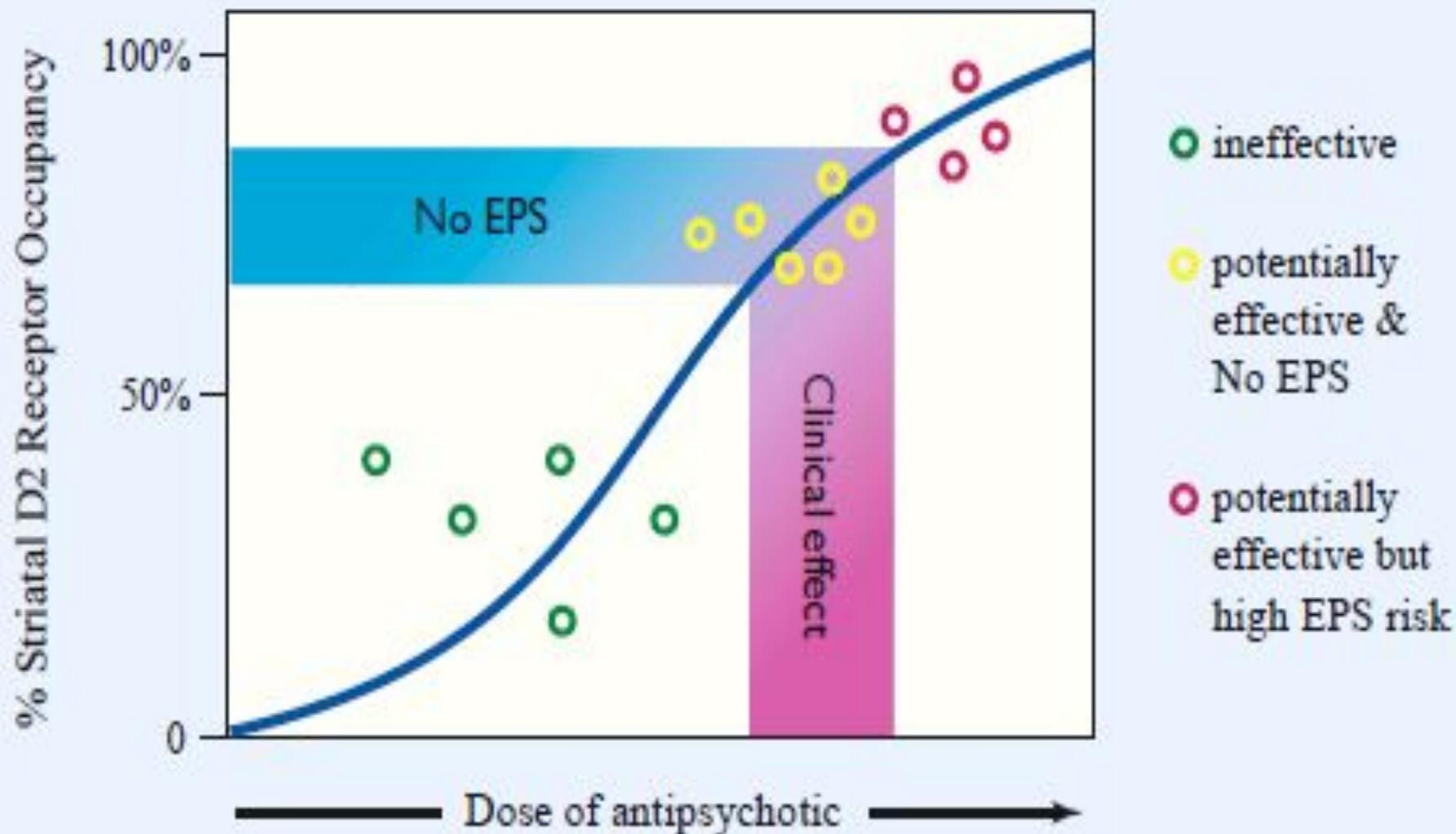
	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>	5HT <sub>2A</sub>	5HT <sub>2A</sub> / 5HT <sub>2A</sub>	α1	M	H <sub>1</sub>
<b>Сульпирид</b>	?	++	++	?	-	1:50	-	-	-
<b>Амисульприд</b>	-	+++	+++	?	-	1:60	-	-	-
<b>Галоперидол</b>	+	++++	++	-	+	1:25	+	+/-	+/-
<b>Трифлуоперазин</b>	++	++	?	+	++	1:1	++	+/-	+
<b>Флуфеназин</b>	++	++++	+++	+	++	1:2	+	+/-	+
<b>Зуклопентиксол</b>	++	++++	+	?	++	1:3	+	+	+
<b>Хлорпротиксен</b>	++	+++	++	+	++++	30:1	+++	++	-
<b>Тиоридазин</b>	++	++	++	+	+++	5:1	+++	+++	+
<b>Хлорпромазин</b>	++	++	++	+	+++	10:1	+++	++	+++
<b>Рисперидон</b>	+/-	+++	+	+/-	++++	8:1	+++	-	+
<b>Арипипразол</b>	+/-	++++	+++	+	+++	1:10	+	-	+
<b>Сертиндол</b>	+/-	+++	+	+/-	++++	2:1	+++	+/-	-
<b>Зипразидон</b>	-	+++	+	-	+++	3:1	+/-	-	+
<b>Клозапин</b>	+/-	+	+/-	++	+++	30:1	+++	+++	+++
<b>Оланзапин</b>	+(+)	++	+/-	+	+++	50:1	++	+++	+++
<b>Кветiapин</b>	+	++	+	+	+++	10:1	++	++	++

## Механизм действия



- Дофаминовые проводящие пути головного мозга человека. Волокна нервных клеток *substantia nigra* заканчиваются в базальных ганглиях; волокна нервных клеток покрышки среднего мозга заканчиваются во фронтальной коре и лимбической системе. Волокна дофаминовых клеток гипоталамуса заканчиваются в гипофизе.

## RELATIONSHIP BETWEEN D2 RECEPTOR OCCUPANCY EPS AND RESPONSE



# Механизм действия

- Для развития полного терапевтического эффекта при приеме всех антипсихотических препаратов требуется несколько недель.
- Срок достижения эффекта гораздо больший, чем время, необходимое для блокады рецепторов в ЦНС или для достижения постоянной концентрации препарата в плазме крови.
- Терапевтический эффект антипсихотических средств является вторичным, т. е. обусловлен адаптационными процессами, развивающимися вслед за блокадой рецепторов, и характеризуется более медленным началом и завершением.
- Поскольку у некоторых больных с первоначальным терапевтическим эффектом рецидивы возникают даже при адекватном содержании антипсихотика в крови, возможно в мозге могут происходить другие типы адаптации, отражающие такие факторы, как изменение самого болезненного процесса, изменение социальных условий жизни больного, появление сопутствующих психических или соматических заболеваний или развитие толерантности к препарату.

Нейробиологическая природа отставленных клинических эффектов антипсихотических препаратов остается до конца непонятой, но, вероятно, она связана с изменениями экспрессии генов, синтеза белка и последующей модификацией синаптической передачи.

# Побочные эффекты антипсихотических средств

Препараты	Относительные эквивалентные дозы в мг	Седативный эффект	Гипотензивный эффект	Антихолинергический эффект	Экстрапирамидные расстройства
<b>Фенотиазины</b>					
Алифатические Хлорпромазин (Аминазин)	100	Высокий	Высокий	Средний	Низкий Низкий
Пиперидины Мезоридазин (Серентил)*	50	Средний	Средний	Средний	Средний
Тиоридазин (Сонапакс, Меллерил)	95	Высокий	Высокий	Высокий	Высокий

Препараты	Относительные эквивалентные дозы в мг	Седативный эффект	Гипотензивный эффект	Антихолинергический эффект	Экстрапирамидные расстройства
Пиперазины Флуфеназин (Модитен)	2	Средний	Низкий	Низкий	Высокий
Пиперазины Перфеназин (Этаперазин)	8	Низкий	Низкий	Низкий	Высокий
Пиперазины Трифлюоперазин (Стелазин, Трифтазин)	5	Средний	Низкий	Низкий	Высокий
<b>Тиоксантены</b>					
Тиотиксен * (Наван)	5	Низкий	Низкий	Низкий	Высокий

Препараты	Относительные эквивалентные дозы в мг	Седативный эффект	Гипотензивный эффект	Антихолинергический эффект	Экстрапирамидные расстройства
<b>Дибензодиазепины</b>					
Локсапин (Локситан)*	10	средний	средний	средний	Высокий

Препараты	Относительные эквивалентные дозы в мг	Седативный эффект	Гипотензивный эффект	Антихолинергический эффект	Экстрапирамидные расстройства
<b>Бутирофеноны</b>					
Дроперидол (Дролептан)	1	Низкий	Низкий	Низкий	Высокий
Галоперидол (Галдол)	2	Низкий	Низкий	Низкий	Высокий

Препараты	Относительные эквивалентные дозы в мг	Седативный эффект	Гипотензивный эффект	Антихолинергический эффект	Экстрапирамидные расстройства
-----------	---------------------------------------	-------------------	----------------------	----------------------------	-------------------------------

## Индолоны

Молиндон (Мобан)*	10	Средний	Низкий	Средний	Высокий
-------------------	----	---------	--------	---------	---------

## Дифенилбутилпиперидины

Пимозид (Орап)	1	Низкий	Низкий	Низкий	Высокий
----------------	---	--------	--------	--------	---------

Препараты	Относительные эквивалентные дозы в мг	Седативный эффект	Гипотензивный эффект	Антихолинергический эффект	Экстрапирамидные расстройства
<b>Бензисоксазолы</b>					
Рisperидон (Рисполепт, Риспердал)	10	Низкий	Средний	Низкий	Низкий

# Частота побочных эффектов

	галоперидол	рисперидон	оланзапин	кветиапин	клозапин	амисульприд
<b>Акинето-ригидный синдром</b>	21 (70%)	2 (6%)	3 (10%)	0	0	7 (23%)
<b>Акатизия</b>	15 (50%)	6 (20%)	4 (13%)	0	0	6 (20%)
<b>Сонливость в течение дня</b>	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	6 (20%)	9 (30%)	0
<b>Аменорея</b>	3 (10%)	5 (15%)	2 (6%)	0	3 (10%)	4 (13%)
<b>Повышение веса тела</b>	2 (6%)	5 (15%)	15 (50%)	0	15(50%)	0
<b>Тошнота</b>	2 (6%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	2 (6%)	2 (6%)
<b>Слюнотечение</b>	0	0	2 (6%)	0	6 (20%)	0
<b>Головная боль</b>	0	0	0	3 (10%)	0	0
<b>Бессонница</b>	0	2 (6%)	1 (3%)	0	0	5 (15%)

# Показания

Кратковременное использование (< 3 месяцев)

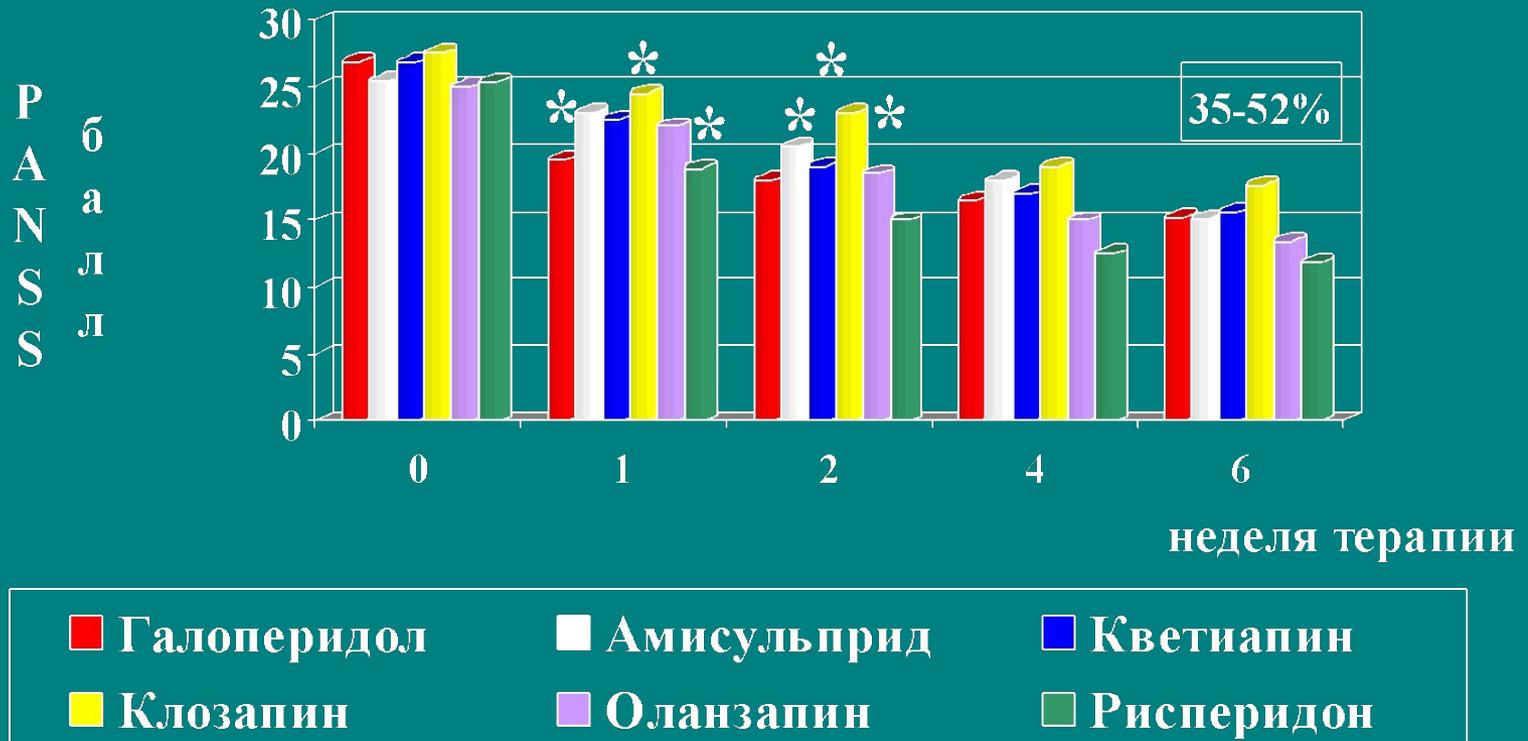
- Обострения шизофрении
- Острая мания
- Психотическая депрессия (в комбинации с антидепрессантами)
- Другие острые психозы (например, шизофреноформные психозы)
- Острый делирий и органические психозы
- Психозы, вызванные галлюциногенами и психостимуляторами (не фенциклидином)
- Непсихиатрические показания: тошнота и рвота; двигательные нарушения
- Эпизоды неконтролируемого поведения или явные психотические симптомы при некоторых личностных расстройствах (относительная эффективность)

# Длительное использование (> 3 месяцев)

- Шизофрения
- Синдром Жилья де ля Туретта
- Терапевтически резистентное биполярное расстройство
- Хорея Гентингтона и другие двигательные расстройства
- Хронические органические психозы
- Параноидные расстройства и детские психозы (относительная эффективность)

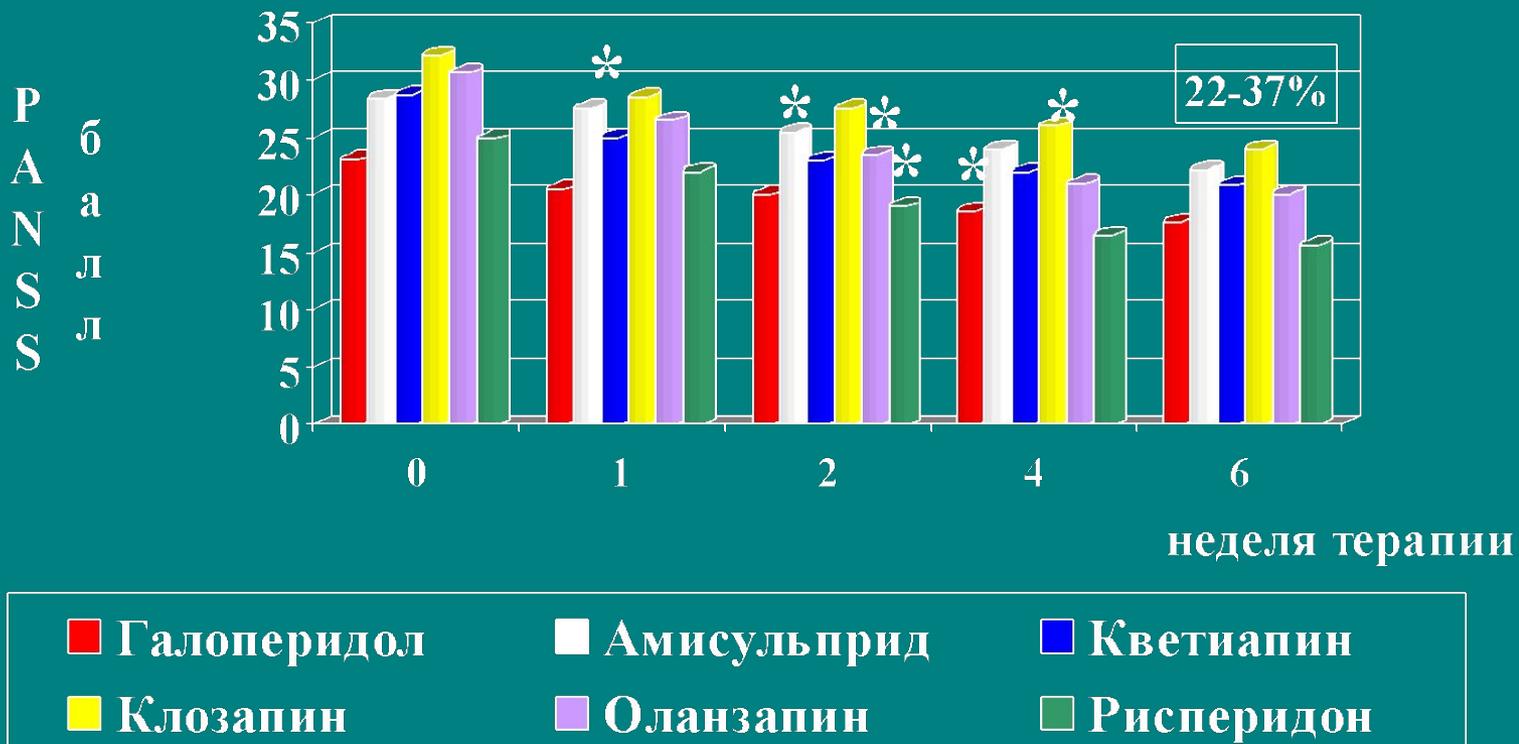
# Шизофрения

# Редукция **ПОЗИТИВНОЙ СИМПТОМАТИКИ** по шкале PANSS в процессе 6-недельной терапии атипичными антипсихотиками и галоперидолом.



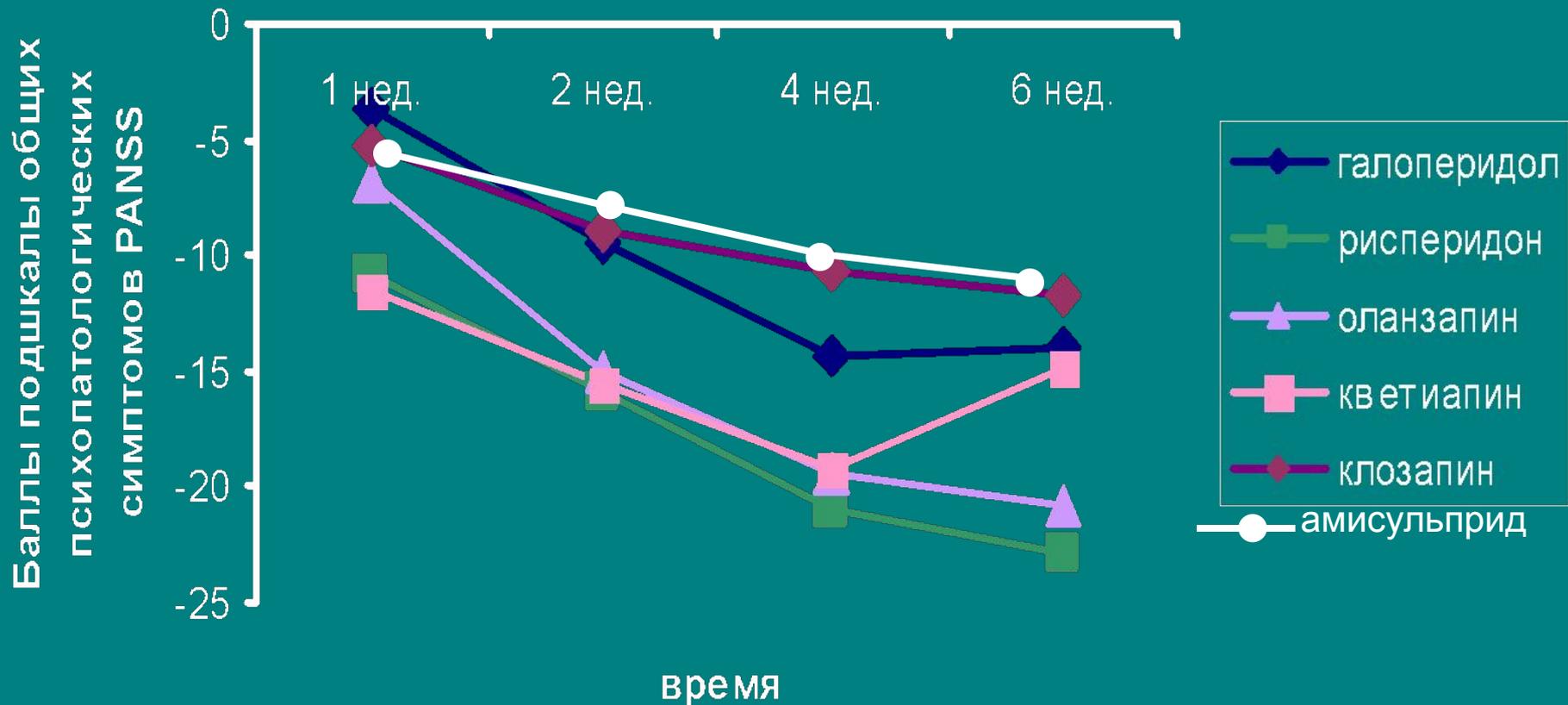
\*-  $p < 0.01$  – статистически достоверные различия по отношению к началу терапии

# Редукция **негативной симптоматики** по шкале PANSS в процессе 6-недельной терапии атипичными антипсихотиками и галоперидолом.

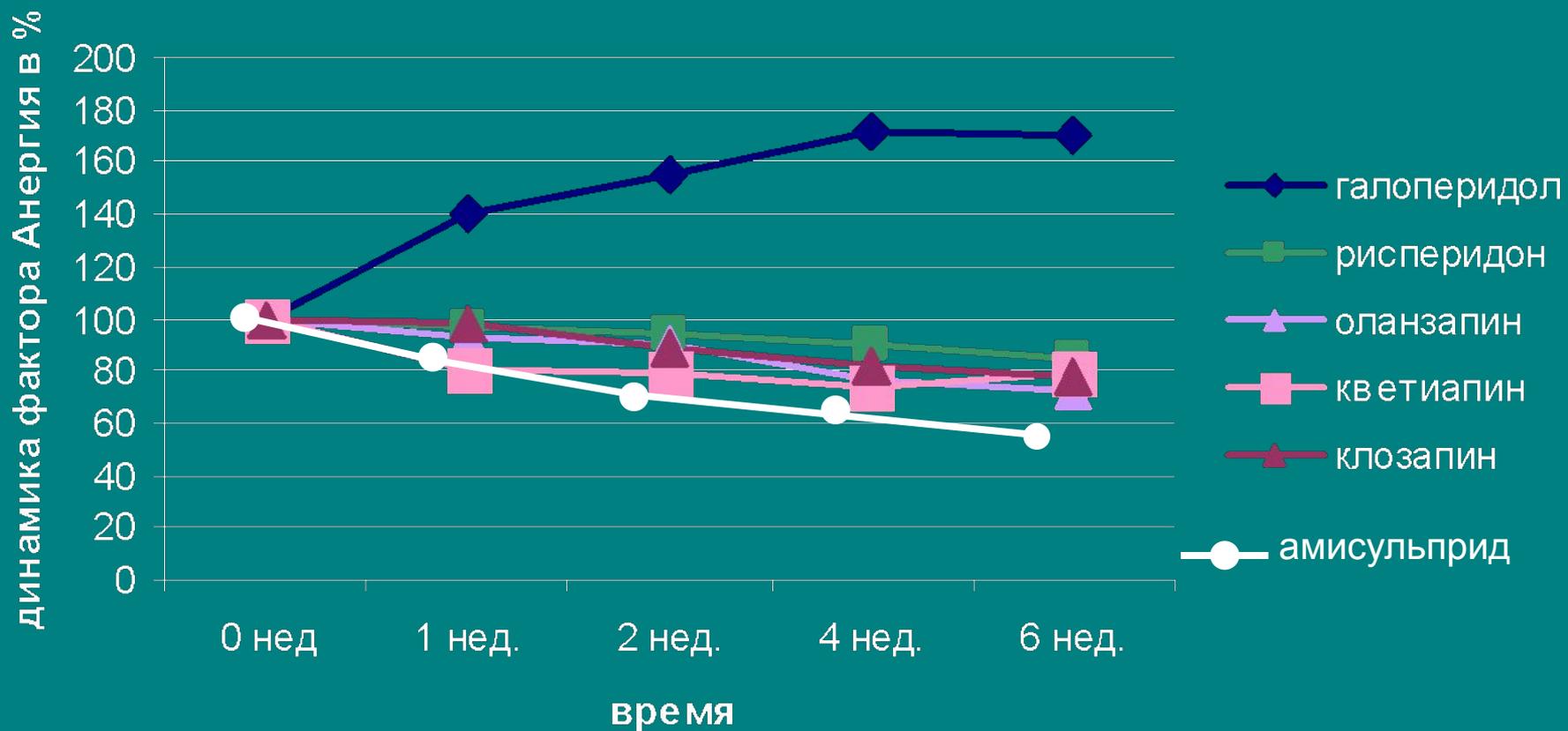


\*-  $p < 0.001$  – статистически достоверные различия по отношению к началу терапии

# Динамика общей психопатологической симптоматики по PANSS



# Редукция фактора Анергия по шкале PANSS (в %)



# Выраженность побочных эффектов атипичных антипсихотиков

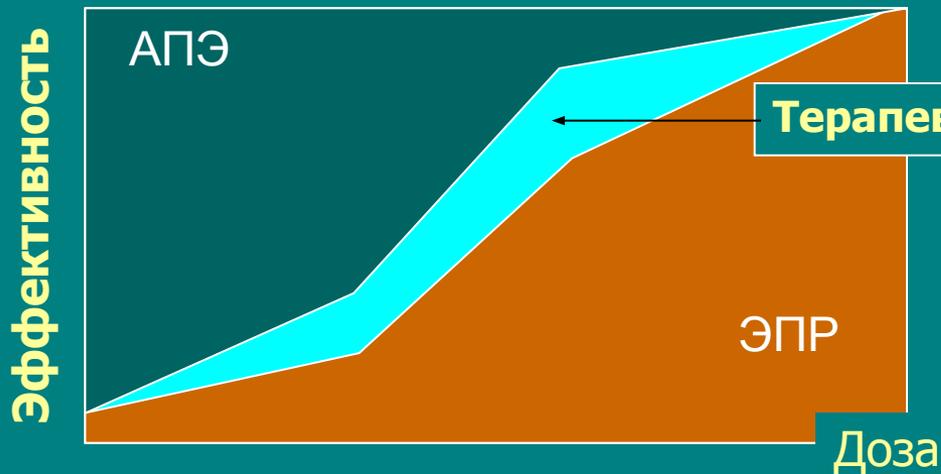
	клозапин	рисперидон	оланзапин	сертиндол	кветиапин	зипразидон	амисульприд
Экстрапирамидные	<u>±</u>	+	+	<u>±</u>	<u>±</u>	+	+
Поздние дискинезии	<u>±</u>	+	<u>±</u>	?	?	?	?
Седация	+++	++	+	+	+++	++	-
Судорожные явления	++	-	<u>±</u>	-	?	?	?
Холинолитические	+++	-	++	+	+	+	-
Гипотензия	+++	+	<u>±</u>	+	+	+	-
Удлинение QT	-	-	-	++	-	+	-
Увеличение веса тела	+++	+	+++	+	+	?	-
Лейкопения, агранулоцитоз	+	-	-	-	-	-	-
Возбуждение, бессонница	-	++	+	-	-	<u>±</u>	+
Гиперпролактинемия	-	-	-	++	<u>±</u>	<u>±</u>	+
↓ объема эякуляции	<u>±</u>	<u>±</u>	?	?	?	?	?
ЗНС							

# Выраженность побочных эффектов атипичных антипсихотиков

	Typicals	Clozapine	Risperidone	Olanzapine	Quetiapine	Amisulpride	Ziprasidone
Anticholinergic	±	+++	±	+	±	±	±
Orthostatic hypotension	± to +++	+++	+	±	+	±	±
Prolactin elevation	++ to +++	0	++	±	±	++	±
QT prolongation	± to +	+	± to +	± to +	± to +	±	± to +
Sedation	+ to +++	+++	+	++	++	±	+
Seizures	±	++ to +++	±	±	±	±	±
Weight gain	± to ++	+++	+ to ++	+++	+ to ++	± to +	±

# Терапевтическое окно

Классические нейролептики



Антипсихотический эффект (АЭ)  
+ экстрапирамидные побочные  
явления (ЭПЯ)

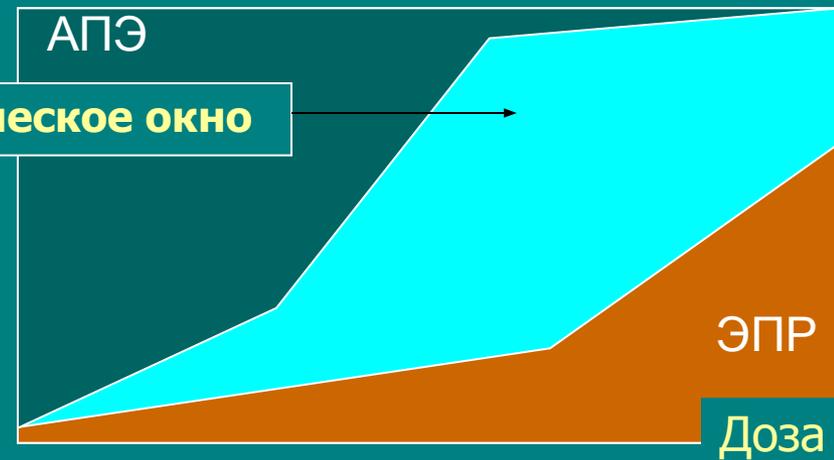


Несоблюдение режима терапии



Рецидив

Атипичные антипсихотики



Эффект без экстрапирамидных  
побочных явлений



Более высокий уровень  
соблюдения режима терапии



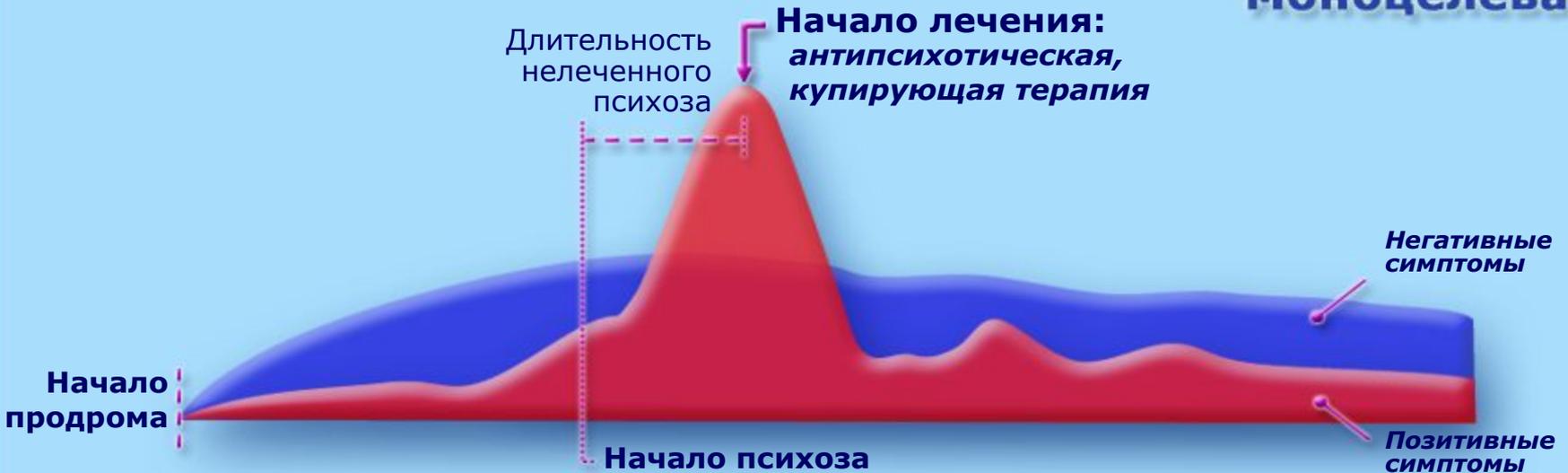
Предотвращение рецидива и более  
высокое качество жизни

# Основные клинические параметры при выборе атипичных антипсихотиков

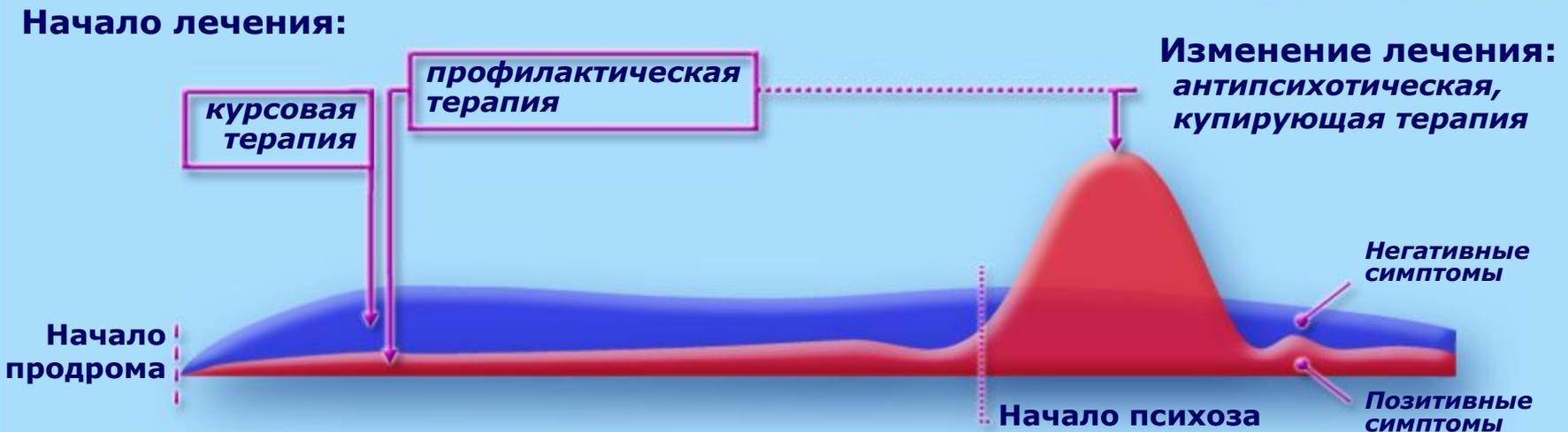
- **Эффективность курсовой терапии:**
  - глобальная эффективность
  - купирование психомоторного возбуждения и продуктивной (галлюцинаторно-бредовой) симптоматики
  - коррекция негативной симптоматики и когнитивных нарушений
  - воздействие на аффективную симптоматику (прежде всего депрессивную)
- **Достижение ремиссии**
- **Эффективность длительной противорецидивной терапии (контроль комплаентности и фармако-экономические оценки)**
- **Эффективность у резистентных или интолерантных больных**
- **Хорошая переносимость и отсутствие лекарственных взаимодействий**

# Модели терапии шизофрении

## Моноцелевая



## Двухцелевая



## Частота рецидивов



Длительная поддерживающая антипсихотическая терапия показана большинству больных шизофренией

## **Целесообразность применения антипсихотиков в ремиссии после серии обострений**

- **Депонированные атипичные антипсихотики**
- **Атипичные антипсихотики**
- **Депонированные традиционные антипсихотики**

- Пациенту, у которого в прошлом отмечался хороший эффект терапии каким-либо препаратом, лучше назначить тот же самый антипсихотик.
- Но даже если у пациента не отмечалось выраженных ЭПС или других серьезных побочных симптомов при лечении каким-либо типичным антипсихотическим препаратом, врачу следует рассмотреть возможность начала терапии нового эпизода с атипичного антипсихотика, обладающего при длительном применении существенно меньшим риском развития ЭПС и поздней дискинезии.

- Латентный период наступления антипсихотического эффекта (редукции бреда, галлюцинаций и нелепого поведения) длится, как правило, более 5 дней.
- Неспецифический седативный эффект наступает значительно быстрее.
- Развернутый антипсихотический эффект развивается, как правило, в течение 2-6 недель.

- При лечении психозов врачи часто проявляют нетерпение, что вызвано высоким уровнем стресса, испытываемого пациентом и его родственниками, а также вследствие давления на врача деструктивного поведения стационарных больных.
- Происходит необоснованное повышение дозы и когда симптоматика, наконец, ослабевает, улучшение зачастую ошибочно приписывается использованию высоких доз антипсихотика.
- Если требуется быстро купировать психомоторное возбуждение, врач может временно повысить дозу антипсихотика для того, чтобы использовать его неспецифический седативный эффект.
- Однако в данной ситуации более целесообразно добавить к антипсихотической терапии бензодиазепины.

## Переход с типичного нейролептика на атипичный антипсихотик

- Несомненно, начинать антипсихотическую терапию пациенты должны с атипичного антипсихотика. Возникает вопрос о том, выгоден ли подобный переход с материальной точки зрения, учитывая значительно более высокую (примерно в 10 раз) стоимость атипичных антипсихотиков по сравнению с типичными препаратами

# Переход с типичного нейролептика на атипичный антипсихотик

- Переход на атипичные антипсихотики менее желателен при любой из следующих ситуаций:
- в анамнезе у больного отмечался положительный эффект при терапии традиционными нейролептиками;
- пациент не желает принимать препарат внутрь и нуждается в пролонгированных формах или спектр побочных эффектов атипичных антипсихотиков неблагоприятен для конкретного больного (например, пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) плохо переносят гипотензивный эффект).

## При постановке диагноза необходимо учитывать следующие факторы:

- 1. Клиническая симптоматика.
- 2. Медицинский анамнез, включая любые назначения и прием прочих препаратов.
- 3. Данные физикального обследования и лабораторных тестов.
- 4. Предшествующий психиатрический анамнез.
- 5. Психический статус.
- 6. Уровень преморбидного функционирования.
- 7. Длительность существования симптоматики и общая продолжительность болезни.
- 8. Терапевтический анамнез, особенно лечение традиционными нейролептиками, антидепрессантами, литием или электросудорожной терапией (ЭСТ).
- 9. Семейный анамнез в отношении психических или неврологических расстройств.

# Рекомендуемые дозы атипичных антипсихотиков

- рисперидон — 6 мг в сутки,
- оланзапин — 20 мг в сутки,
- кветиапин — 300 мг-750мг в сутки.

У больных шизофренией, резистентных к двум или более адекватным курсам антипсихотиков (8-12 недель активной терапии), следует рассмотреть возможность назначения клозапина.

Для купирования психомоторного возбуждения вместе с атипичными антипсихотиками можно каждые 2 часа применять лоразепам в дозе 1-2 мг (внутрь или внутримышечно) или клоназепам в дозе 0,5-1 мг (внутрь). При кратковременном применении бензодиазепины практически не вызывают опасных побочных эффектов, но их не следует комбинировать с клозапином.

## Длительное применение

При необходимости проведения длительной терапии врач должен стараться использовать атипичные антипсихотики. Вследствие того что типичные нейролептики при длительном применении обладают высоким риском развития поздней дискинезии, необходимо постоянно контролировать продолжительность терапии и при возможности назначать атипичные препараты.

Не было обнаружено корреляции между дозировкой антипсихотика и эффективностью длительной терапии. Общей рекомендацией является гибкость при выборе дозировки, т. е. подбор минимально эффективной дозы препарата, но увеличение дозы при ухудшении симптоматики или опасности обострения.

## Длительное применение

- Не обнаружено корреляции между дозировкой антипсихотика и эффективностью длительной терапии.
- Общей рекомендацией является гибкость при выборе дозировки, т. е. подбор минимально эффективной дозы препарата, но увеличение дозы при ухудшении симптоматики или опасности обострения.

## Длительно действующие препараты

- депонированные формы нейролептиков:
- флуфеназина деканоат (модитен-депо)
- галоперидола деканоат. зуклопентиксол-
- деканоат (клопиксол-депо)
- флупентиксол-деканоат (флюанксол-депо) —
  
- Контролируемые исследования флуфеназина деканоата проводились в дозах от 1,25 до 125 мг каждые 2 недели. Применение высоких доз флуфеназина (25 мг каждые 2 недели) было связано с худшим эффектом.

## Длительно действующие препараты

- Не существует идеального способа пересчета пероральных доз в дозу депонированной формы флуфеназина.
- 0,5 мл флуфеназина деканоата (12,5 мг) каждые 2 недели эквивалентны 10 мг флуфеназина гидрохлорида внутрь в сутки.
- Для галоперидола деканоата соотношение деканоата к пероральной дозе препарата составляет примерно  $(10-15)/1$ , то есть 150 мг деканоата каждые 4 недели эквивалентны 10 мг пероральной формы галоперидола в сутки.

# Длительно действующие препараты

- 1. Убедиться в том, что пациент хорошо переносит данный препарат, для чего следует провести пробу с пероральным приемом.
- 2. Начинать инъекции с малых доз, например 5,0-12,5 мг (0,2-0,5 мл) флуфеназина деканоата или 50-100 мг (1-2 мл) галоперидола деканоата. Вводить флуфеназина деканоат следует 1 раз в 2 недели, галоперидола деканоат — 1 раз в 4 недели.
- 3. Начиная лечение с малых доз, необходимо временно дополнительно назначать пероральные формы препаратов. Дозу депонированных препаратов не следует увеличивать слишком быстро, так как стабильная концентрация препарата в крови достигается лишь после 4-5 инъекций.
- 4. Средние эффективные дозировки составляют 12,5 мг (0,5 мл) каждые 2 недели для флуфеназина и 150 мг (3 мл) каждые 4 недели для галоперидола деканоата.
- 5. Следует наблюдать за появлением у пациента акинезии, депрессивных симптомов или отрешенности, при нарастании которых необходимо снизить дозировку. Часто наблюдаются паркинсонизм и акатизия, которые также требуют дополнительной коррекции.
- 6. При снижении дозы ухудшение состояния может наступить в течение нескольких недель. Поэтому врач должен наблюдать за пациентом в течение длительного времени, прежде чем сделать заключение о том, что снижение дозы прошло успешно.

# Неврологические побочные эффекты

Препараты	Диапазон используемых дозировок
<i>Антихолинергические препараты</i>	
Бипериден (Акинетон)	1-3 мг 2 раза в сутки
Тригексифенидил (Артан, Тремил, Паркопан, Циклодол)	1-3 мг 3 раза в сутки
<i>Антихолинергические антигистаминные</i>	
Дифенилгидрамин (Бенадрил, Димедрол)	25 мг 2-4 раза в сутки, 50 мг 2 раза в сутки
<i>Стимуляторы высвобождения дофамина</i>	
Амантадин (Симметрел)	100 мг 2-3 раза в сутки

# Акатизия

Если больной лечится высокопотентным типичным нейролептиком и у него отсутствуют другие ЭПС.

- 1. Препарат 1-го выбора:  $\beta$ -адреноблокатор, например пропранолол в дозе 10-30 мг 3 раза в сутки (также можно использовать надолол) (см. главу 6).
- 2. Препарат 2-го выбора: антихолинергические средства, такие как бензтропин в дозе 2 мг 2 раза в сутки.
- 3. Препарат 3-го выбора: бензодиазепин, например лоразепам в дозе 1 мг 3 раза в сутки или клоназепам в дозе 0,5 мг 2 раза в сутки.

## Акатизия

Если больной принимает низкопотентные типичные нейролептики (например, тиоридазин) или антипсихотический препарат в комбинации с трициклическим антидепрессантом и у него отсутствуют другие ЭПС.

- 1. Препарат 1-го выбора: пропранолол — 10-30 мг 3 раза в сутки.
- 2. Препарат 2-го выбора: лоразепам — 1 мг 3 раза в сутки или клоназепам — 0,5 мг 2 раза в сутки.
- 3. Препарат 3-го выбора: бензтропин — 1 мг 2 раза в сутки (возможно усиление антихолинергической токсичности).

## Акатизия

Если у больного, принимающего антипсихотические средства, обнаруживаются другие ЭПС (дистония или паркинсонизм).

- 1. Препарат 1-го выбора: бензтропин — 2 мг 2 раза в сутки.
- 2. Препарат 2-го выбора: бензтропин в комбинации с пропранололом в дозе 10-30 мг 3 раза в сутки.
- 3. Препарат 3-го выбора: бензтропин с лоразепамом в дозе 1 мг 3 раза в сутки или клоназепамом в дозе 0,5 мг 2 раза в сутки.

# Акатизия

- Если у больного присутствуют другие ЭПС; при этом акатизия не реагирует на монотерапию антихолинергическими средствами.
- 1. Препараты 1-го выбора: бензтропин — 2 мг 2 раза в сутки с пропранололом — 10-30 мг 3 раза в сутки.
- 2. Препараты 2-го выбора: бензтропин — 2 мг 2 раза в сутки с лоразепамом — 1 мг 3 раза в сутки или клоназепамом — 0,5 мг 2 раза в сутки.
- Если у больного присутствуют ЭПС или акатизия, врач должен рассмотреть возможность перевода пациента на атипичный антипсихотик, учитывая, что новый препарат не всегда оказывается столь же эффективным, как предшествующий.

# Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

- Основные симптомы ЗНС включают: ригидность, лихорадку, вегетативные нарушения и делириозные проявления.
- Симптоматика развивается, как правило, в течение нескольких часов или дней, причем появление ригидности обычно предшествует подъему температуры и вегетативным нарушениям. Температура тела может подниматься до 41 °С и выше.
- Типична разлитая мышечная скованность по типу «свинцовой трубы», которая в некоторых случаях вызывает мионекроз. Развитие дегидратации, приводящей к миоглобинурии, может вызвать почечную недостаточность.
- Вегетативные нарушения включают нестабильность артериального давления (часто как гипер-, так и гипотензию), тахикардию, диарею и бледность кожи и слизистых.
- Могут отмечаться нарушения сердечного ритма. Помимо ригидности, мышечные расстройства проявляются в виде акинезии, тремора (выраженность которого может колебаться) и непроизвольных телодвижений.
- Как правило, у пациентов отмечается спутанность сознания и мутизм.
- Психомоторные нарушения наблюдаются в диапазоне от ажитации до ступора.
- Могут развиваться также судорожные припадки и кома.

# Лечение

- Необходим тщательный уход за больным, включающий поддержание водно-солевого баланса, применение охлаждающих обертываний при высокой температуре, переворачивание пациента для профилактики пролежней, контроль сердечной деятельности, а также контроль выделения мочи и почечной функции.
- При развитии почечной недостаточности необходим гемодиализ. Однако не следует ожидать, что гемодиализ поможет вывести из организма нейролептики, так как они прочно связываются с белками плазмы и периферическими тканями.
- Дантролен, миорелаксант прямого действия, может быстро уменьшить мышечную ригидность, вторичную гипертермию и тахикардию. Дозировки дантролена четко не установлены, но рекомендуемые дозы обычно колеблются в диапазоне от 0,8 до 10,0 мг/кг в сутки. В целом эффективными представляются дозы 1-3 мг/кг в сутки перорально или внутривенно, разделенные на 4 приема. Дозировки свыше 10 мг/кг в сутки обладают гепатотоксичностью.
- Считается, что агонист дофамина бромокриптин также способен уменьшать некоторые симптомы ЗНС за счет центрального действия. Эффект препарата развивается обычно через несколько дней терапии. Лечение бромокриптином начинают, как правило, с пероральной дозы 2,5 мг 3 раза в сутки, а затем по мере переносимости дозировку увеличивают до 5-10 мг 3 раза в сутки перорально. Дантролен и бромокриптин можно назначать вместе. Длительность терапии каждым из этих препаратов четко не установлена, но целесообразно продолжать терапию в течение недели после исчезновения симптомов ЗНС. В случаях тотальной ригидности мышц с угрожающей жизни гипертермией спасти пациента могут наркоз и общая миорелаксация.

# Знание и опыт- залог успеха

