

Основы биологической терапии психически больных

Доцент кафедры психиатрии и
наркологии С-3 ГМУ
им. И.И. Мечникова
Бочаров А.В.

Значение психофармакологии

1. Современные Диагностические системы развивались в значительной степени благодаря Психофармакологии
2. Изменились приоритеты в организации психиатрической помощи (развитие амбулаторной помощи)

Принципы психофармакологии

1. Сочетание биологических методов лечения и психотерапии
2. Диагноз и диагностическая гипотеза.
Симптомы мишени
3. Сопутствующая патология и лекарственные взаимодействия
4. Употребление психоактивных веществ
5. Документация состояния и особенно риска суицида, агрессии, тяжелых осложнений

Применение Фармакотерапии

1. Адекватная доза и продолжительность
2. Юридическое оформление. Законные представители
3. Побочные эффекты
4. Простая схема приема
5. Возраст
6. Динамическое наблюдение

Завершение Фармакотерапии

1. Своевременность отмены
2. Целесообразность отмены
3. Постепенность отмены
4. Целесообразность перевода

Психофармакологические средства

1. Антипсихотики
2. Антидепрессанты
3. Антиконвульсанты
4. Анксиолитики и гипнотики
5. Нормотимики
6. Психостимуляторы
7. Нейрометаболические стимуляторы
8. Центральные антихолинергики
9. Средства для терапии деменции

АНТИПСИХОТИКИ (НЕЙРОЛЕПТИКИ)

Группа разнородных в химическом отношении веществ, основным свойством которых является воздействие на психотические СИМПТОМЫ

Химическая структура классических антипсихотиков

Фенотиазины	Алифатические	Аминазин
	Пиперидины	Сонапакс
	Пиперазины	Модитен
		Этаперазин
		Трифтазин
Бутирофеноны		Галоперидол
Тиоксантены	Хлорпротиксен	
	Клопиксол	
	Флюанксол	

ХЛОРПРОМАЗИН

- Синтезирован в 1950 г,
антипсихотическое действие открыто в
1952 г.
- Фармакологическое действие -
*нейролептическое,
антипсихотическое, седативное,
миорелаксирующее, противорвотное.*

ХЛОРПРОМАЗИН

- Взрослым, *внутри* — по 25–600 мг/сут, максимальная разовая доза — 300 мг.
- *В/м* — до 1 г/сут, максимальная разовая доза — 150 мг.
- *В/в* — до 250 мг/сут, максимальная разовая доза — 100 мг.
- Детям — *внутри* 1 мг/кг массы тела в сутки.

История открытия классических нейролептиков

- 1956 г. Перфеназин «ЭТАПЕРАЗИН»
- 1958 г. Трифлюоперазин «ТРИФТАЗИН»
- 1959 г. Тиоридазин «СОНАПАКС»
- 1960 г. Флуфеназин «Модитен»
- 1967 г. Флуфеназина-энантат
«МОДИТЕН-ДЕПО»

ГАЛОПЕРИДОЛ

- Открыт не случайно *P. Janssen* в 1958 г.
- Высокая антипсихотическая активность связана с влиянием на активность D2 дофаминовых рецепторов в мезокортикальных и мезолимбических путях
- противорвотное действие – воздействием на дофаминовых D2-рецепторов триггерной зоны рвотного центра
- ЭПС возникает в результате воздействия на D2 дофаминовые рецепторы нигростриарных путей
- Галакторрея возникает в результате воздействия на D2 дофаминовые рецепторы инфундибулярного пути и влияние на функцию гипофиза
- умеренное седативное действие обусловлено воздействием на альфа-адренорецепторы ретикулярной формации ствола головного мозга

ГАЛОПЕРИДОЛ

- Внутрь начальная доза для взрослых - 0.5-5 мг 2-3 раза в сутки. При необходимости дозу постепенно увеличивают до достижения желаемого терапевтического эффекта (в среднем - до 10-15 мг, при хронических формах шизофрении - до 20-60 мг).
Максимальная доза - 100 мг/сут.
Продолжительность лечения - 2-3 мес.
Снижают дозу медленно, поддерживающие дозы - 5-10 мг/сут.

ГАЛОПЕРИДОЛ

- Пожилым или ослабленным пациентам в начале лечения назначают внутрь, по 0.5-2 мг 2-3 раза в сутки.
- При остром алкогольном психозе - в/в, 5-10 мг; при неэффективности проводят дополнительную инфузию в дозе 10-20 мг со скоростью не более 10 мг/мин.
- Раствор для инъекций, содержащий галоперидола деканоат, строго в/м, по 25 мг каждые 15-30 дней, при необходимости возможно увеличение дозы до 100-150 мг (интервал между приемами и дозу корректируют с периодичностью не менее 1 мес)

ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОКСАНТЕНА

- Хлорпротиксен
- Флюпентиксол «флюанксол»
- Зуклопентисол «клопиксол»

КЛОПИКСОЛ

- Зуклопентиксол
- Производное тиоксантена
- Таблетки 2, 10, 25 мг
- Макс. рекоманд доза при приеме внутрь 75 мг
- Клопиксол акуфаз р-р для в/м введ. масл. 50 мг в 1мл амп. 1 мл
- Клопиксол депо р-р для в/м введ. масл. 200 мг в 1мл амп. 1 мл

Фармакология хлорпротиксена

1. Обладает антисеротониновой, ацетилхолино- и адренолитической активностью
2. Блокирует дофаминовые рецепторы в полинейрональных синапсах
 - в т.ч. мезокортикальной и мезолимбической областях
 - в т.ч. в нигростриарной и тубулоинфундибулярной областях

Фармакокинетика хлорпротиксена

1. Всасывается через 20 мин.
2. Подвергается пресистемному метаболизму (в стенках кишечника и печени)
3. Выводится почками и кишечником в неизменном виде (30%) и в виде хлорпротиксена субфоксида (40%)
4. Проникает через плацентарный барьер и грудное молоко
5. $T_{1/2}$ – 8-12 часов

Показания к применению хлорпротиксена

1. Психозы, в том числе у пожилых
2. Аффективные расстройства настроения
3. Органические расстройства с тревогой и возбуждением
4. Невротические, психосоматические и поведенческие расстройства в том числе и у детей с 6 лет
5. Алкоголизм

Способ применения хлорпротиксена

Таблетки покрытые оболочкой по 15
и 50 мг

2-3 раза в день, обычно с акцентом на
ночь.

Взрослым 25-500 мг в сутки

Детям 0,5 – 2 мг на кг веса

Противопоказания к применению хлорпротиксена

1. Гиперчувствительность
2. Отравление веществами угнетающими цнс
3. Ортостатический коллапс
4. Феохромоцитома
5. Эпилепсия (относительное)
5. Паркинсонизм
6. Миастения

Побочные явления при применении хлорпротиксена

1. Седация
2. Экстрапирамид. расстройства (1%)
3. Нарушения аккомодации (редко)
4. Сухость слизистых, запор и затруднение мочеиспускания (редко)
5. Повышение пролактина
6. Увеличение массы тела (редко)
7. Агранулоцитоз и лейкопения (крайне редко)

ТЕРАЛИДЖЕН

История препарата в России

- Действующее вещество алимемазина тартрат синтезирован во Франции в 1958 г.
- Выпускался компанией **Rhone-Poulenc Rorer** (Франция) под брендом *Терален*[®] и продавался на территории России как препарат для лечения заболеваний в «малой психиатрии».
- С 2000 г. препарат *Терален*[®] не поставляется в Россию в связи перераспределением активности компании **Авентис**.

Алимемазин в мире

- Германия – Репелтин[®]
- США – Темарил[®]
- Франция, Италия – Терален[®]
- Канада – Панектил[®]

ТЕРАЛИДЖЕН

Алимемазін — антипсихотический препарат, обладающий антигистаминным, спазмолитическим, серотонинблокирующим и умеренным α -адреноблокирующим действием; кроме того оказывает противорвотное, снотворное, седативное и противокашлевое действие.

ТЕРАЛИДЖЕН

Максимальная концентрация в плазме наблюдается через 1-2 часа после приема внутрь

Связь с белками плазмы - 20-30%

Период полувыведения – 3,5-4 ч.

Выводится почками – 70-80% в виде метаболита (сульфоксида) в течение 48 часов.

Начало эффекта – через **15-20 мин**, длительность действия – **6-8 ч**.

ТЕРАЛИДЖЕН

Анксиолитический эффект связан с воздействием на адренорецепторы ретикулярной формации и серотониновые рецепторы

Седативный эффект связан с действием на H1 гистаминовые рецепторы ЦНС

Вегетостабилизирующий эффект связан с комплексным воздействием на рецепторы:
Блокада H1 гистаминовых рецепторов ЦНС
Блокада адренорецепторов ЦНС
Парциальная блокада серотониновых рецепторов ЦНС

Противоаллергический эффект связан с действием на периферические H1 гистаминовые рецепторы

СУЛЬПИРИД (ЭГЛОНИЛ)

- **МНН:**
 - Сульпирид
- **Формы выпуска:**
 - Раствор для внутримышечных инъекций 50мг/мл (в ампулах 100мг/2 мл)
 - Таблетки по 200мг для приёма внутрь
 - Капсулы по 50мг. для приёма внутрь

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- Нейролептический эффект связан с антидофаминергическим действием.
- В центральной нервной системе сульпирид блокирует преимущественно дофаминергические рецепторы лимбической системы, а на неостриатную систему воздействует незначительно

КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

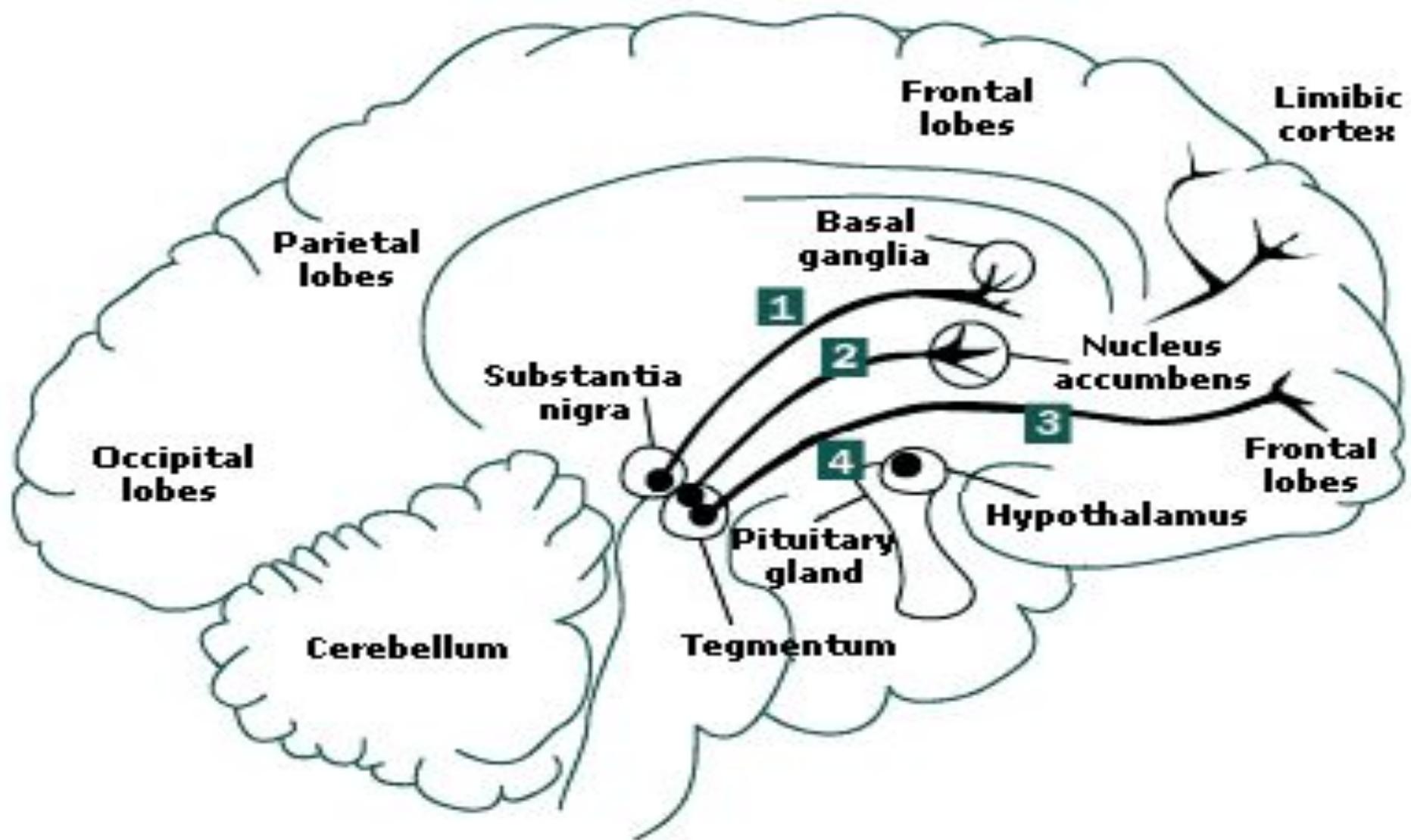
- Антипсихотическое действие сульпирида проявляется в дозах более 600 мг в сутки, в дозах до 600 мг в сутки преобладает стимулирующее и антидепрессивное действие. Сульпирид не оказывает значительного воздействия на адренергические, холинергические, серотониновые, гистаминовые и GABA рецепторы.

СУЛЬПИРИД

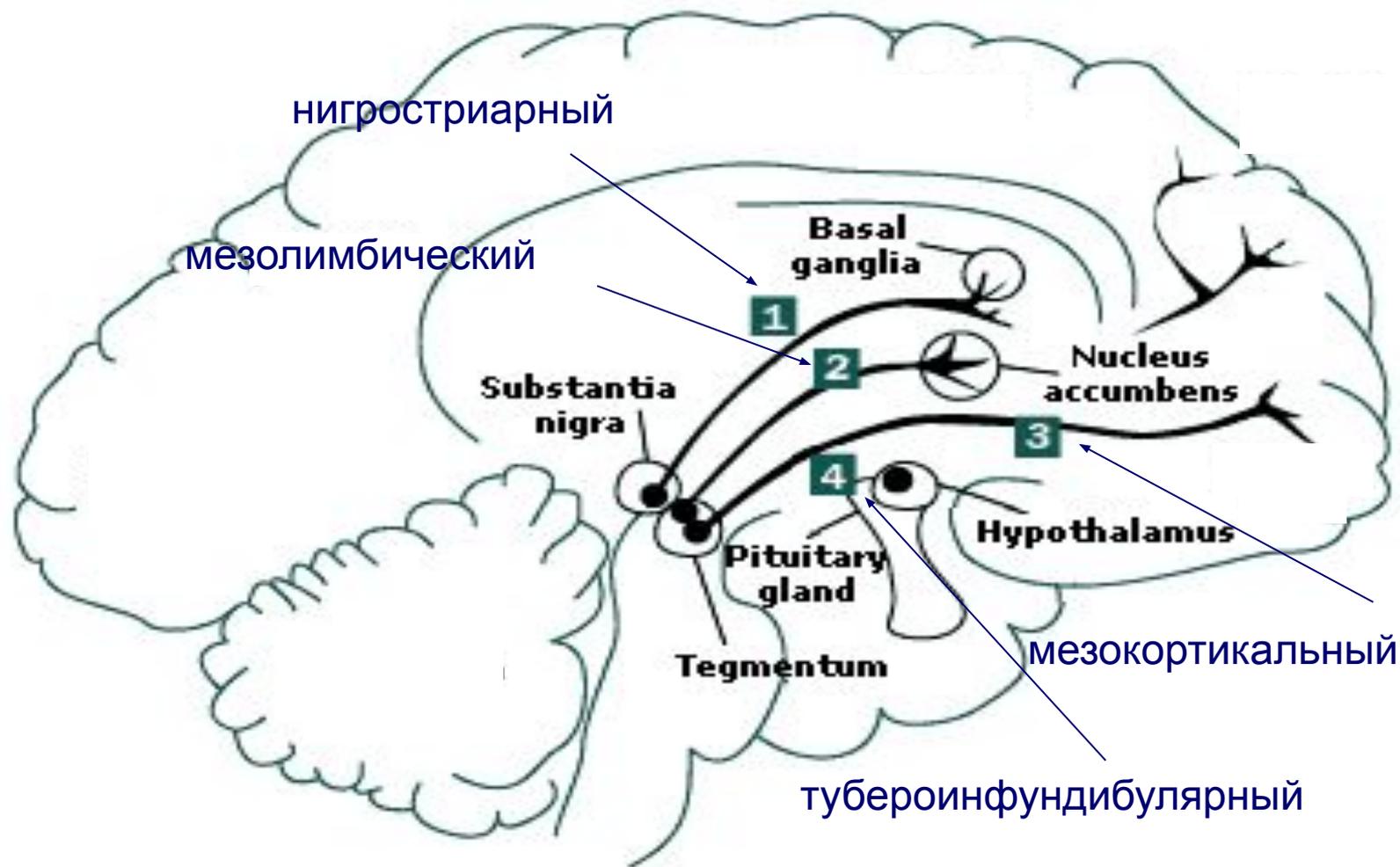
1. Не имеет активных метаболитов
2. C_{\max} 3 – 6 часов
3. $T_{1/2}$ 7 часов
4. Стабильная конц. 1 - 2 сут.
5. Выводится почками 93% в неизменном виде
6. Проникает в молоко и через плацентарный барьер
7. Мутагенных и тератогенных свойств нет

СУЛЬПИРИД

- Биологическая доступность 25 – 35%
- Связывание с белками крови 40%



4 дофаминовых пути



Химическая структура атипичных антипсихотиков

Дибензодиазепины	Азалептин
Бензизоксазолы	Рисполепт
Тиенобензодиазепины	Зипрекса
Дибензотиазепины	Сероквель
Бензизотиазолы	Зелдокс
Арипипразол	Абилифай
Бензамиды	Эглонил, Солиан, Тиаприд

Аффинитет к рецепторам у атипичных антипсихотиков в сравнении с галоперидолом

	D ₂	5-HT _{2A}	α ₁	H ₁	Ach
Галоперидол	1	45	6	440	5500
Клозапин	160	16	7	1	2
Оланзапин	44	5	19	3	2
Кветиапин	580	300	7	11	>1000
Рисперидон	2	0,5	1	20	>1000
Зипразидон	4	0,4	10	50	>1000

Потентность антипсихотиков (мощность)

Низкопотентные

1. Действуют при высоких дозах
2. Седация сильная
3. Антихолинергический и антиадренергический побочные эффекты

Высокопотентные

1. Действуют при низких дозах
2. Седация слабая
3. Экстарпирамидные побочные эффекты

Аминазиновый коэффициент

Аминазин	100мг
Сонапакс	95 мг
Модитен	2 мг
Этапразин	8 мг
Трифтазин	5 мг
Рисполепт	1,5 мг
Галоперидол	2 мг
Азалептин	50 мг
Зипрекса	5 мг
Сероквель	200 мг

Аминазиновый коэффициент2

Рisperидон	1,5 мг
Клозапин	50 мг
Оланзапин	5 мг
Кветиапин	200 мг
Палиперидон	2,5-3 мг
Зипразидон	40 мг
Арипипразол	3-6 мг
Сертиндол	5 мг

Максимальные дозы

Препарат	Макс. Доза в мг	Соответ.доза галоперидола
Рисперидон	16	22
Оланзапин	20	8
Кветиапин	700	7
Палиперидон	15	10
Зипразидон	160	8
Арипипразол	30	12
Сертиндол	24	10

Средние дозы

Препарат	Ср. Доза в мг	Соответ. доза галоперидола
Рисполепт	8	11
Зипрекса	10	4
Сероквель	350	3,5
Инвега	12	8
Зелдокс	80	4
Абилифай	15	6
Сердолект	12	5

Клинические группы антипсихотиков

1. Седативные (тизерцин, аминазин, хлопротиксен, пропазин и др.)
2. Инцезивные (галоперидол, трифтазин, клопиксол, мажептил, модитен и др.)
3. Дезингибирующие (активирующие) – флюанксол, этаперазин, френолон и др.
4. Атипичные (рисперидон, оланзапин, зипразидон, кветиапин, арипипразол, солиан и др.)

Показания к применению антипсихотиков

1. Шизофрения
2. Мания
3. Психотическая депрессия
4. Бредовое расстройство
5. Шизоаффективный психоз
6. Реактивный психоз
7. Делирий

Показания к применению антипсихотиков

8. Поведенческие расстройства у больных с умственной отсталостью
9. Органические психозы
10. Психозы, вызванные галлюциногенами и психостимуляторами (не фенциклидином)
11. Личностные расстройства
12. Синдром Туретта
13. Б-нь Геттингтона и др. двигательные рас-ва
14. Деменция с психозом

Обострение психоза и прогрессирование нейродегенерации

- С 1995 г. было проведено множество исследований МРТ у пациентов с первым психотическим эпизодом и после последующих обострений **ШИЗОФРЕНИИ**
- Обнаружено:
 1. ↓ объема мозга (на 1%-2% после каждого рецидива)
 2. ↑ размера желудочков
 3. ↓ объема лобных долей
 4. ↓ объема височных долей

Типы шизофрении в соответствии с концепцией Кроу

Тип 1

Продуктивный

- Бред
- Галлюцинации
- Психические автоматизмы
- Аффективные расстройства

Тип 2

Негативный

- Аффективное притупление
- Абулия
- Алогия
- Когнитивный дефицит

Применение антипсихотиков

1. Выбор препарата (Мощность, потентность)
2. Применение нейролептика
3. Переход с нейролептика на нейролептик
4. Пролонги

Рисперидон.

1. Имеет активный метаболит – гидроксирисперидон (ГР)
2. C_{\max} 3 часа, ГР – C_{\max} 17 часов
3. $T_{1/2}$ 3 часа, ГР – C_{\max} 21 час
4. Стабильная конц. 1 сут., ГР – 5-6 сут.
5. Выводится почками 70%
6. Проникает в молоко и через плацентарный барьер
7. Мутагенных и тератогенных свойств нет

Формы выпуска Рисполепта

1. Таблетки по 1, 2, 3, 4 мг
2. Раствор для перорального применения
1 мг в мл флаконы 30 и 100 мл
3. Быстрорастворимые таблетки Квиклит
по 2 мг
4. Первый пролонгированный атипичный
антипсихотик КОНСТА по 25, 37,5 и 50 мг
во флаконе

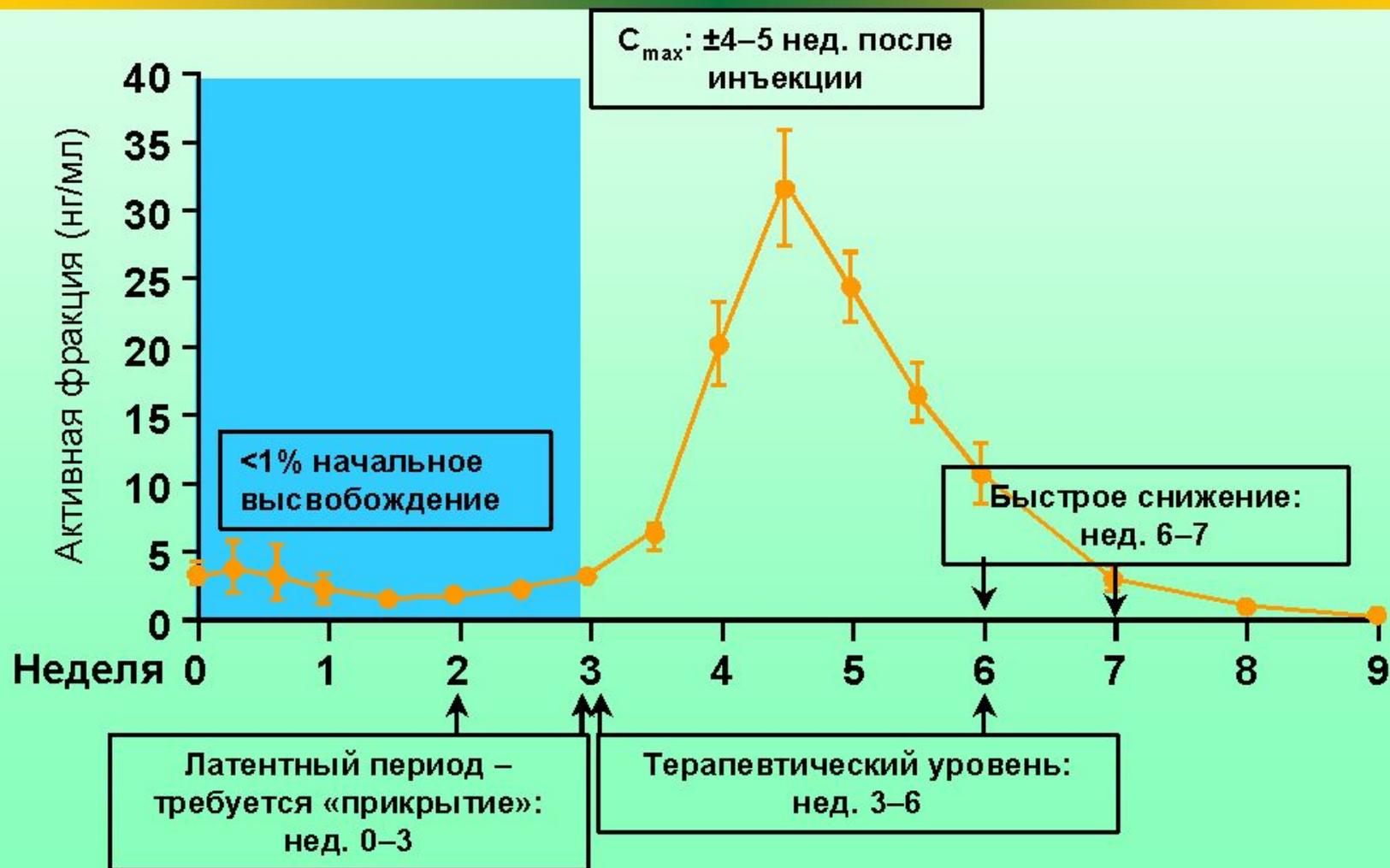
Формы выпуска Рисперидона

1. Таблетки по 1, 2, 3, 4 мг
2. Раствор для перорального применения
1 мг в мл флаконы 30 и 100 мл
3. Быстрорастворимые таблетки по 2 мг
4. Первый пролонгированный атипичный
антипсихотик КОНСТА по 25, 37,5 и 50 мг
во флаконе

Ориентировочные дозы для перевода с классического антипсихотика-пролонга на КОНСТУ 25мг 1 раз в 2 недели

1. Галоперидол-деcanoат 50мг 1 раз в 4 недели
2. Клопексол-депо 200 мг 1 раз в 2 недели
3. Модитен-депо 25 мг 1 раз в 2 недели
4. Флюанксол-депо 40 мг 1 раз в 2 недели
5. Ксеплион 150 мг 1 раз в 4 недели

Фармакокинетический профиль единичной дозы



Таблетки Инвеги

- Новый антипсихотический препарат показан для лечения шизофрении
- Испытывался в клинических исследованиях, включавших более 1600 пациентов из 23 стран¹⁻⁴

1. Kane et al. Schizophr Res 2007;90:147–61; 2. Marder et al. Biol Psychiatry *in press*

3. Davidson et al. 2007 Schizophr Res 2007;93:117–30

4. Kramer et al. J Clin Psychopharmacology 2007;27:6–14

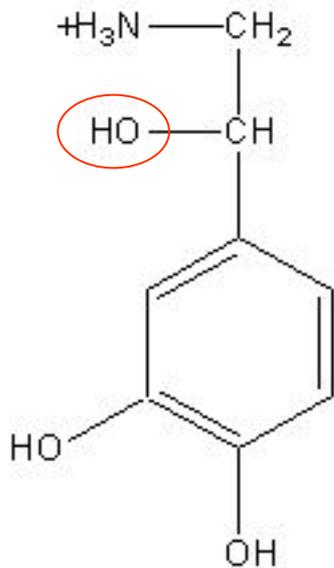
5. Conley et al. Curr Med Res Opin 2006;22:1879–92

Таблетки Инвеги

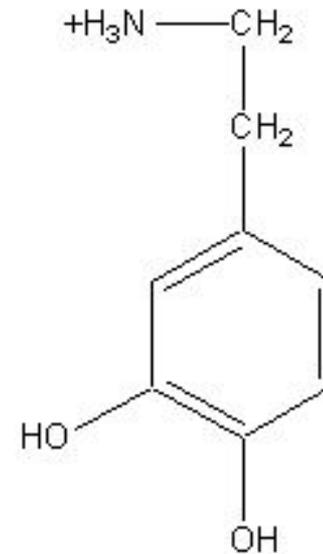
Целенаправленно объединяет:

- Мощный антипсихотический эффект
- Низкую вероятность лекарственных взаимодействий
- Инновативную систему осмотически контролируемого высвобождения препарата
- Высокую безопасность и хорошую переносимость

Метаболит – улучшенная копия?



Норадреналин

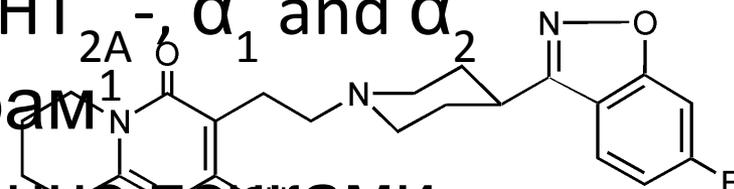


Допамин

Палиперидон

Высокая аффинность к D_2 -, 5HT_{2A}-, α_1 and α_2 адренергическим рецепторам

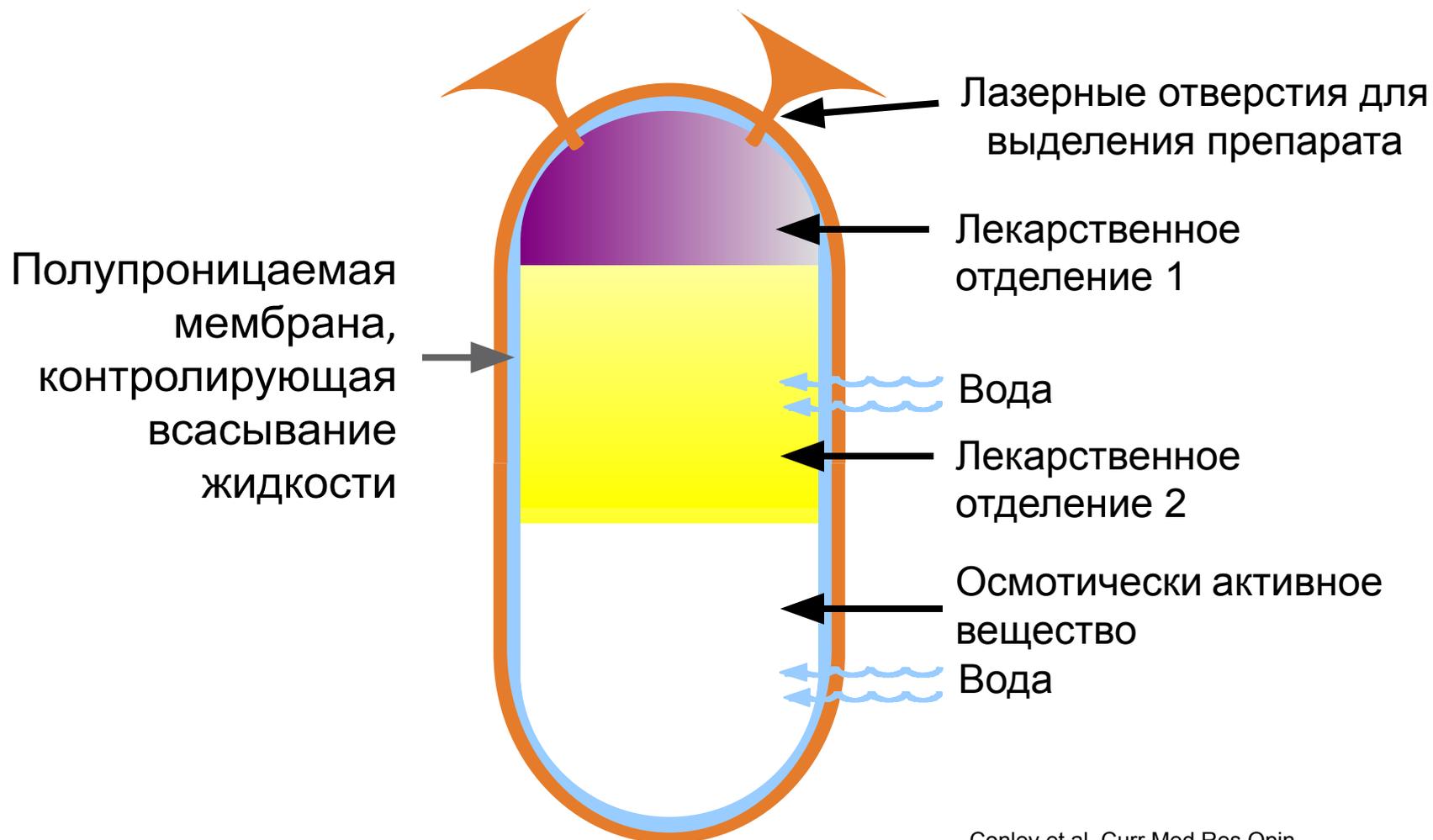
- Выделяется преимущественно почками
– 59% выделяется с мочой в неизменном виде²
- Не вызывает клинически значимых взаимодействий с лекарственными препаратами, метаболизирующимися через CYP450
- Не требуется коррекции дозы у пациентов с легкими и среднетяжелыми нарушениями функции печени и у курильщиков³



Палиперидон: система доставки OROS[®]

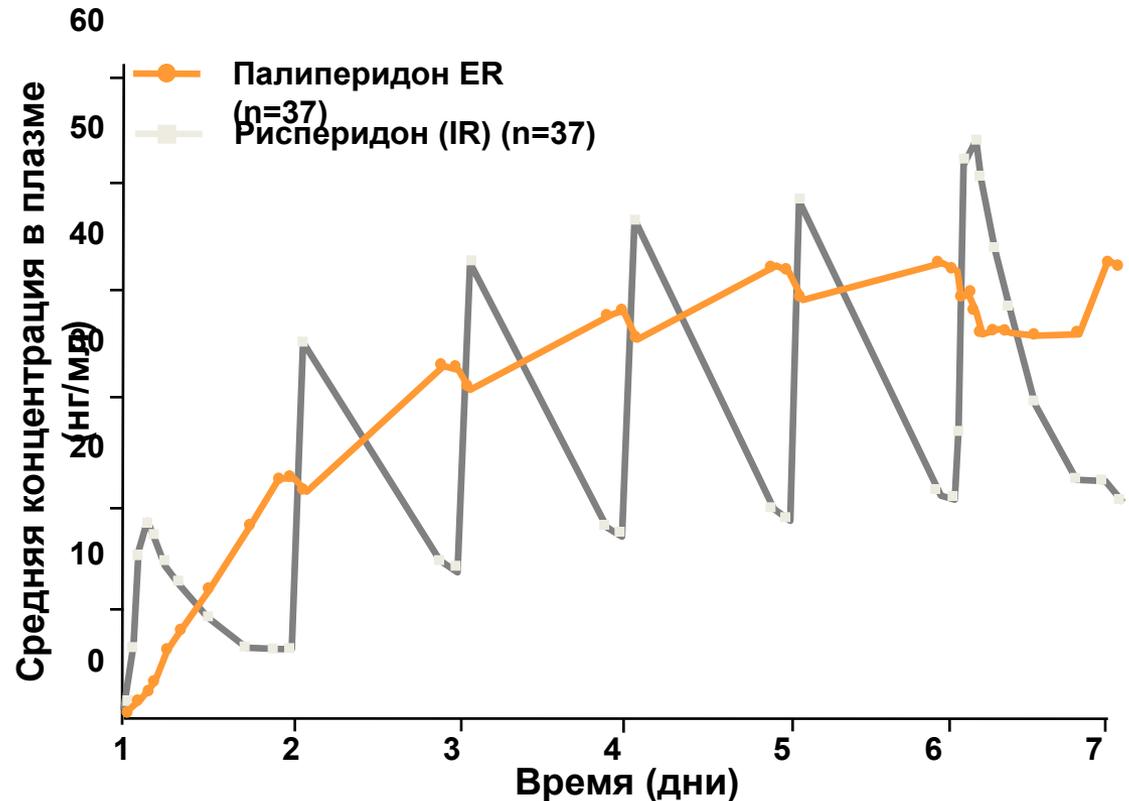
- Обеспечивает контролируемое высвобождение палиперидона на протяжении 24 часов
- Минимальные колебания концентрации в плазме без пиков и падений
- Дает возможность однократного дозирования
- Не требует титрования дозы: стартовая доза равна терапевтической

Технология осмотически контролируемого высвобождения (OROS[®])



Инвега: фармакокинетика

Контролируемая
скорость
высвобождения:
минимальные
колебания
концентрации
в плазме



Равновесные концентрации после назначения палиперидона (12 мг) один раз в день в течение 6 дней в сравнении с рисперидоном, принимаемым по схеме: 2мг один раз в день в первый день и 4 мг один раз в день в дни 2-6³

1. Cleton et al. Presented at 108th Annual Meeting ASCPT, March 21–24 2007, Anaheim, CA, USA
2. Owen. Drugs Today 2007;43:249 and Invega® (paliperidone) prolonged-release tablets SmPC, 2007; 3. Data on file

Инвега: фармакокинетика

- Равновесная концентрация через 4–5 дней
- $t_{1/2}$ ~24 часа
- t_{\max} ~20 - 26 часов

Инвега: перевод с других антипсихотиков

1. Длительный перевод с периодом сочетанной терапии не менее 2 недель
2. Соотношение адекватной дозы в аминазиновом эквиваленте в сутки:
рисполепт 2 мг – Инвега 3-4 мг
3. Форма выпуска: таблетки 3, 6, 9 мг
4. Макс. доза 15 мг в сутки

Атипичные антипсихотики группы рисперидона

Рисполепт®

Инвега®

Ксеплион

рисперидон*

палиперидон

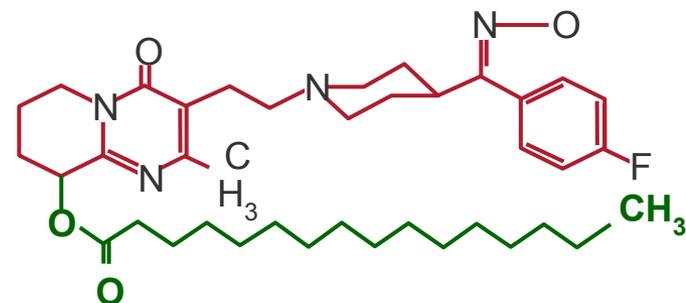
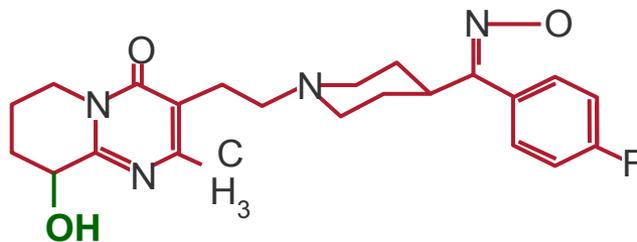
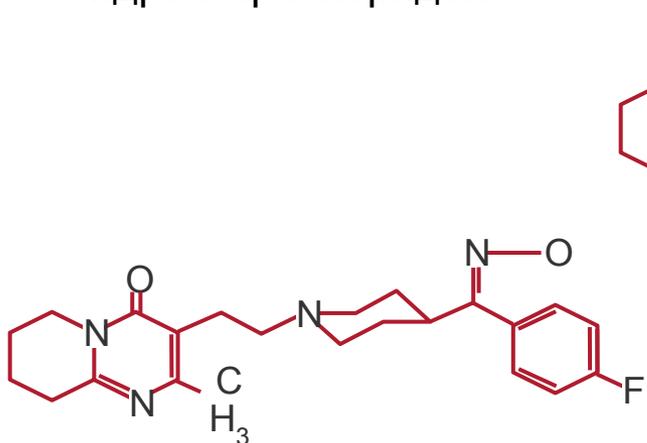
**палиперидона
пальмитат**

действующие вещества
препарата Рисполепт®:

- рисперидон
- 9-гидроксирисперидон

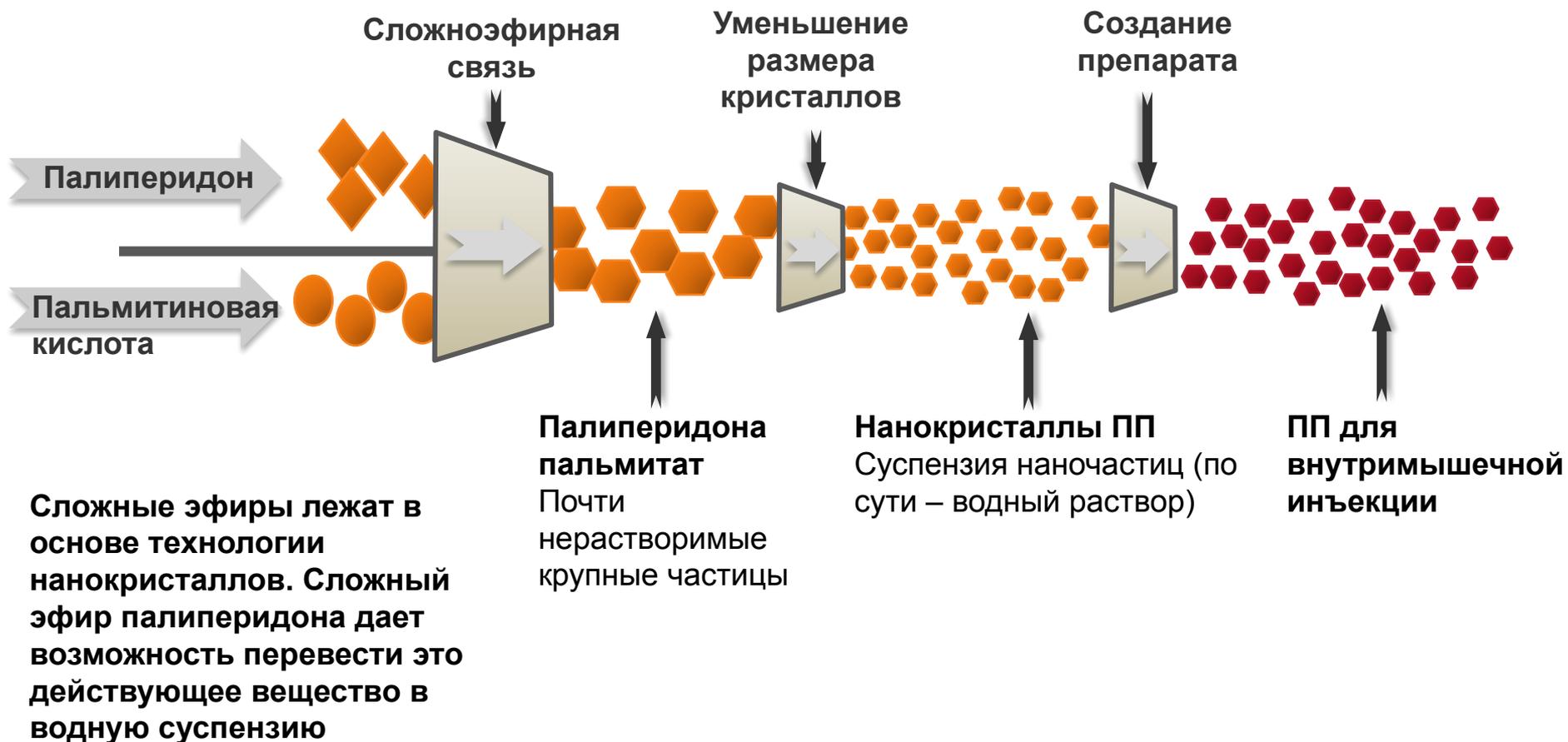
9-гидрокси-рисперидон
(метаболит рисперидона)

сложный эфир
палиперидона и
пальмитиновой
кислоты¹



*группа бензисоксазола: 3-(2-(4-(6-флуоро-1,2-бензисоксазол-3-ил)пиперидино)этил)-6,7,8,9-тетрагидро-2-метил-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-4-он

Пальмитат – технология

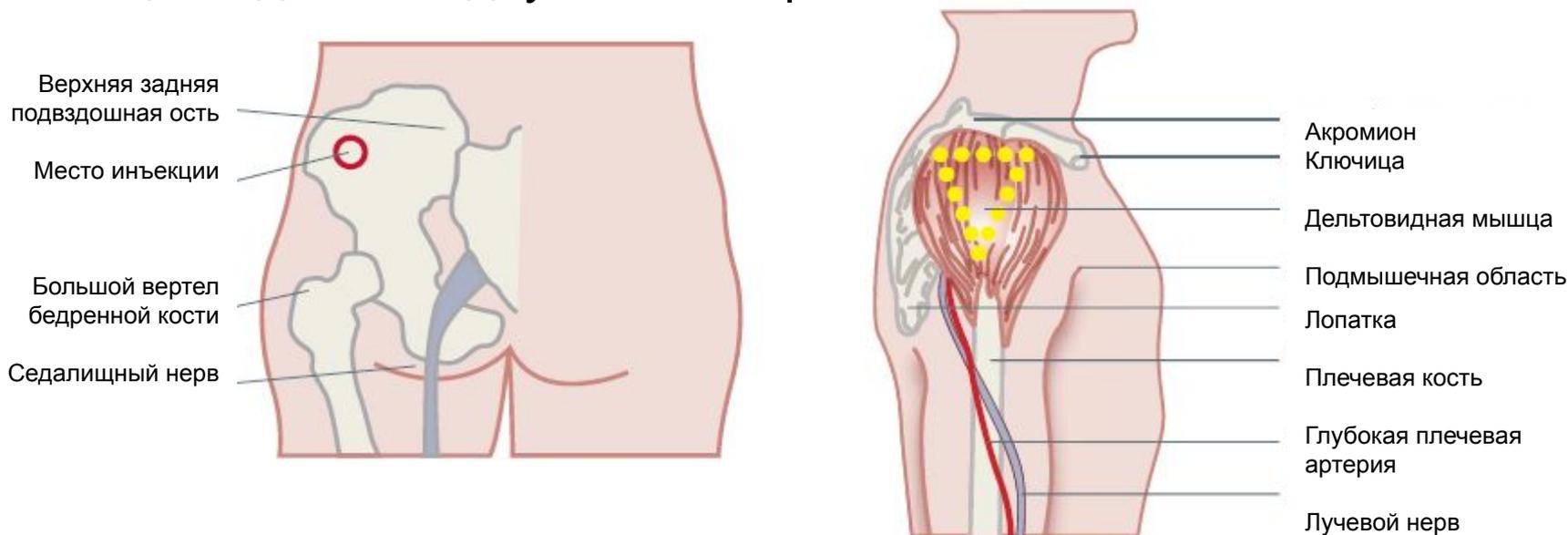


Elan Drug Technologies (2009). Technology focus: helping you bring products to market [Brochure]. Dublin, Ireland.

Available at http://www.elandrugtechnologies.com/invisibleray/media/images/_client_specific/TechnologyFocus2.pdf

Инъекции

- Палиперидона пальмитат назначается в виде однократной в/м инъекции в дельтовидную или в верхний наружный квадрант ягодицы



- Упаковка содержит одноразовый, заполненный в заводских условиях шприц и две безопасные иглы (длинная и короткая)
- Набор хранят при комнатной температуре (25°C); разрешен диапазон температур от 15 до 30°C
- Шприц нужно энергично встряхивать 10 секунд для обеспечения гомогенности суспензии, до прикрепления иглы
- Следует использовать иглу с поправкой на вес тела, чтобы избежать введения палиперидона пальмитата в жировой слой дельтовидной мышцы

КВЕТИАПИН

- Прием пищи не влияет на всасывание
- Связывается с белками плазмы в 83%
- Фармакокинетика одинакова у мужчин и женщин
- Метаболизируется через изофермент CYP 3A4 цитохрома P₄₅₀
- Имеет активный метаболит
N-дезалкилкветиапин

КВЕТИАПИН

- $T_{1/2}$ – 7 часов
- Только 5% препарата выводится в неизменном виде
- Почками выводятся 73% метаболитов
- Печенью выводятся 21% метаболитов
- Клиренс кветиапина у пожилых на 30-50% ниже, чем у лиц 18-65 лет

Способ применения кветиапина

- У взрослых 1 день 25-50 мг/сут.
2 день – 100 мг/сут.
3 день – 200 мг/сут.
4 день – 400 мг/сут.
- Максимальная суточная доза 750 мг
- У пожилых 1 день – 12,5-25 мг/сут.
- Отмена постепенная

Побочные эффекты кветиапина

- Гипотония
- Головокружение
- Запоры, диспепсия, сухость во рту
- Увеличение массы тела (редко)
- Асимптоматическая лейкопения (редко)
- Ринит (редко)
- Аллергический дерматит (редко)
- Увеличение интервала QT не выявлено

Противопоказания (кветиапин)

- Гиперчувствительность
- Беременность (если ожидаемая польза оправдывает потенциальный риск)
- Мутагенный и тератогенный эффект отсутствует
- Лактация
- По применению у детей нет данных

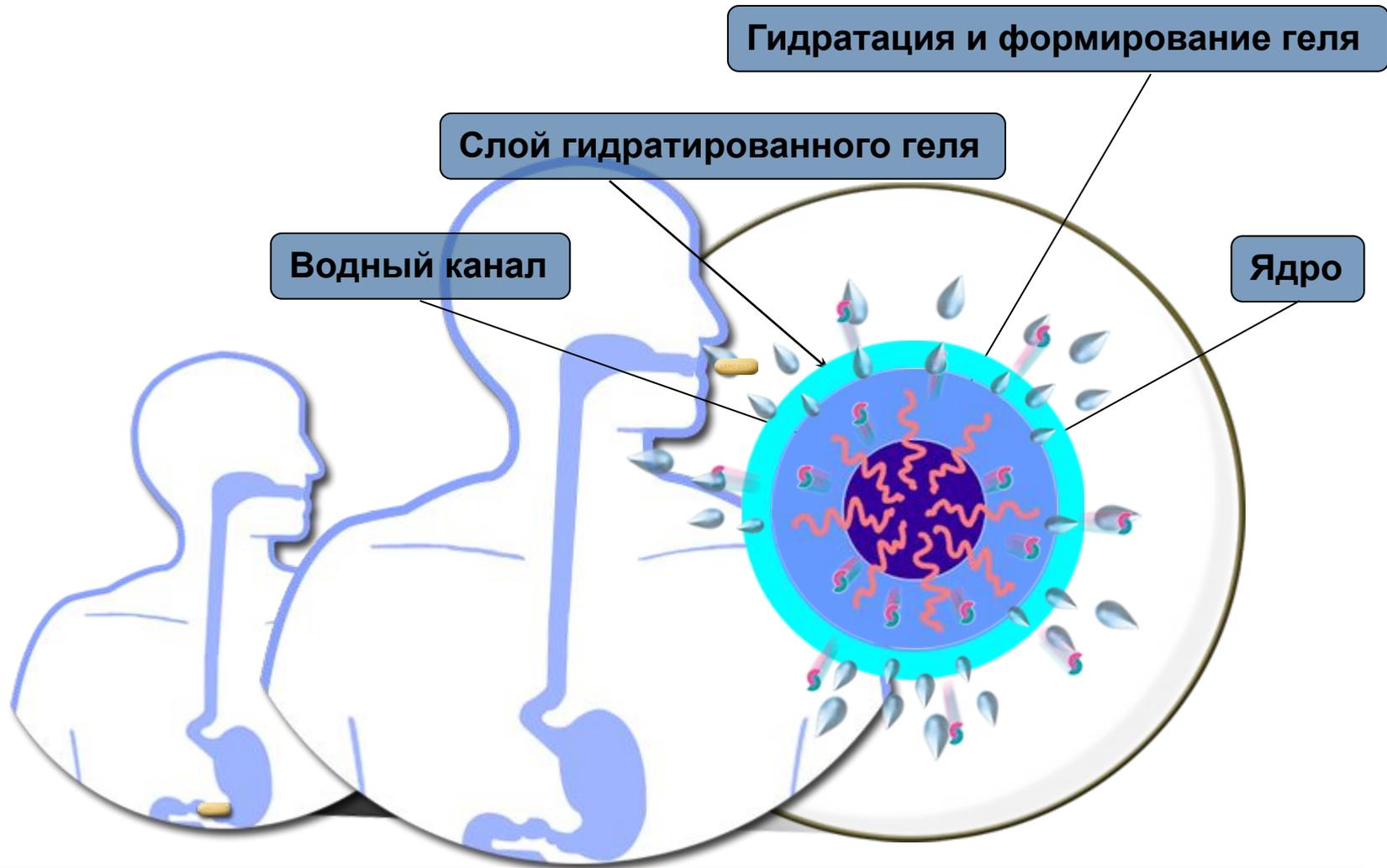
Прередозировка кветиапина

- При приеме более 10 г **смертельных случаев не было!**
 - фиксировались известные побочные эффекты: седация, сонливость, гипотония, тахикардия
- Специфических антидотов нет

Лекарственные взаимодействия (кветиапин)

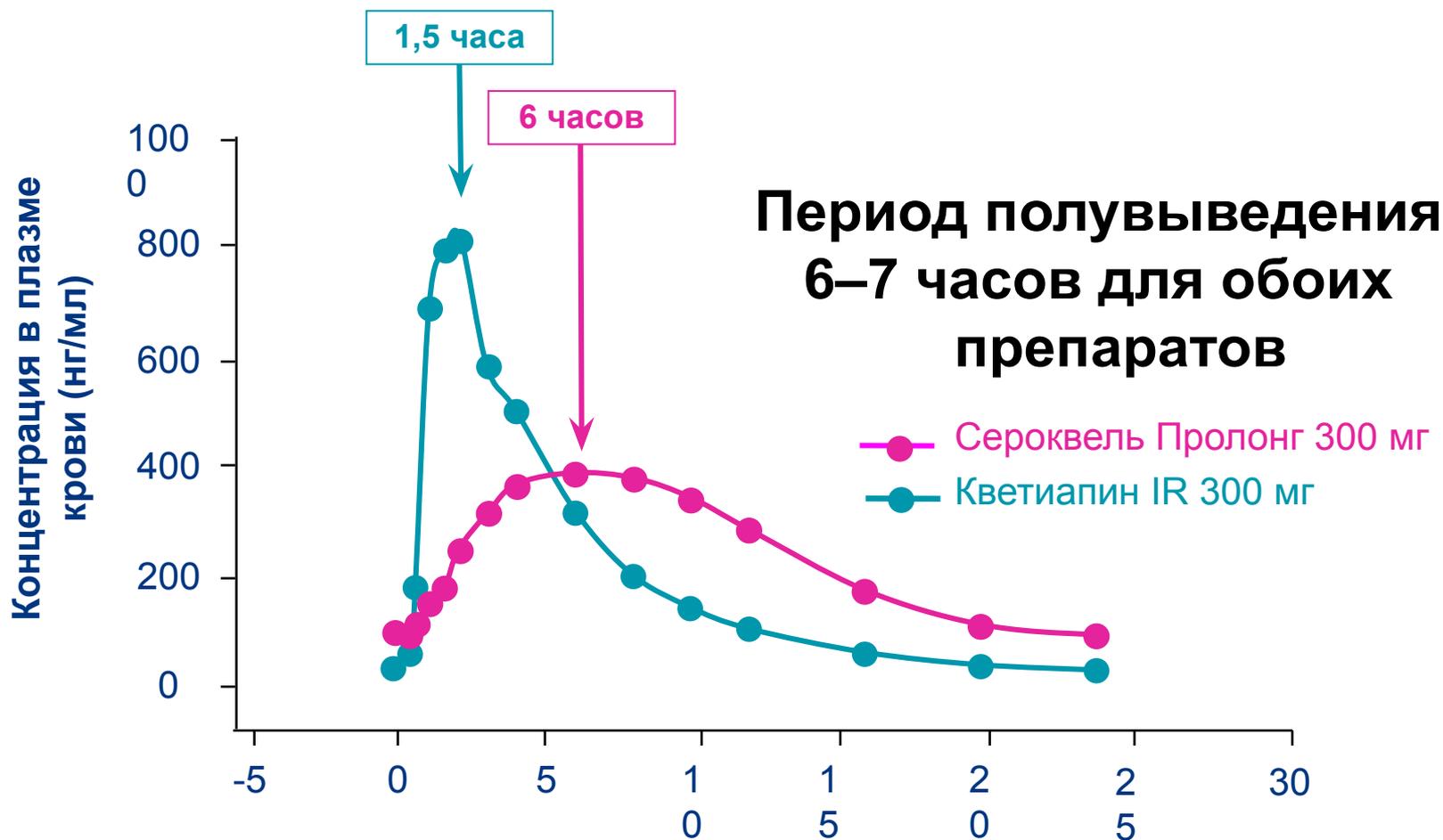
- Кветиапин и его метаболиты не обладают клинически значимым ингибированием CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 P_{450}
- Не влияет на фармакокинетику Li, рисперидона, галоперидола, имипрамина, флуоксетина
- Карбамазепин, фенитоин снижают концентрацию кветиапина

Сероквель Пролонг



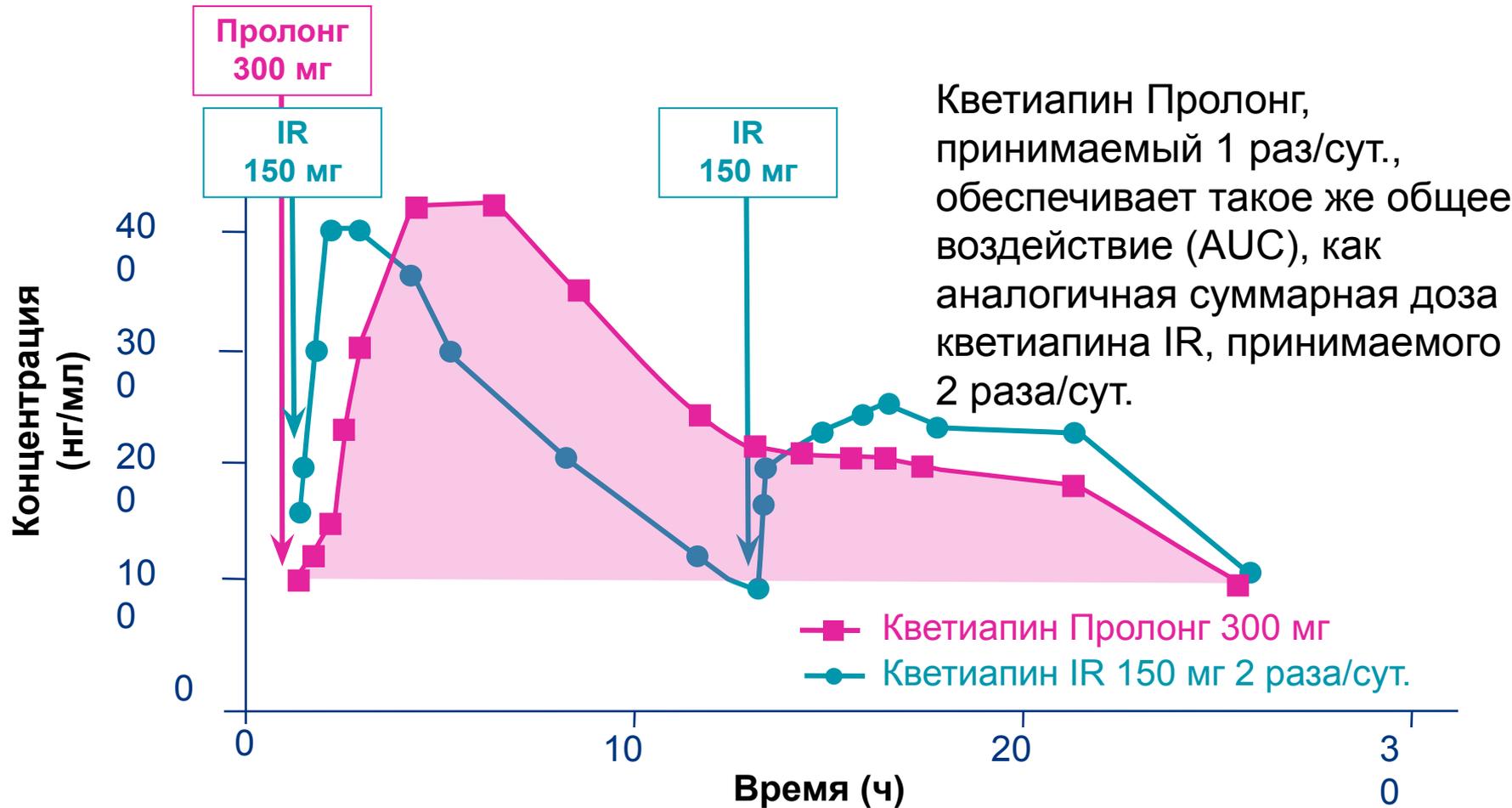
Сероквель Пролонг высвобождается из ядра в течение 20 часов

Сероквель Пролонг и Сероквель Фармакокинетика



Сероквель Пролонг и Сероквель

Фармакокинетика



Фармакокинетика Зипрасидона

1. Фармакокинетика зипразидона имеет линейный характер в дозе от 40 до 80 мг 2 раза в сутки
2. При приеме зипразидона внутрь во время еды C_{\max} достигается через 6-8 часов
3. Биодоступность на фоне еды 60%, при приеме натощак снижается на 50%

Фармакокинетика Зипрасидона

4. На фоне цирроза печени концентрация зипразидона может увеличиваться на 30%
5. На фоне снижения функции почек концентрация зипразидона существенно не меняется
6. Возраст больного существенно не влияет на функцию выведения
7. Курение не влияет на концентрацию препарата в плазме

Зипрасидон: перевод с других антипсихотиков

1. Длительный перевод с периодом сочетанной терапии не менее 2 недель
2. Соотношение адекватной дозы в аминазиновом эквиваленте в сутки:
галоперидол 2мг – зипрасидон 40 мг
рисполепт 1,5 мг – зипрасидон 40 мг

Форма выпуска Зипрасидона

1. Капсулы по 40, 60 и 80 мг
2. Прием 2 раза в сутки
3. Флаконы по 20 мг снабженные растворителем для внутримышечных инъекций
4. Макс. суточная доза 160 мг

Оланзапин

1. Оба метаболита фармакологически не активны
2. C_{\max} 5 – 8 часов
3. $T_{1/2}$ 23 – 39 часов
4. Равновесная концентрация – 7 дней
5. Выводится почками – 57%
кишечником – 30%
6. Проникает в молоко и через плацентарный барьер

Оланзапин

- Абсорбция высокая, не зависит от приема пищи
- Связь с белками плазмы 93%
- Основной циркулирующий метаболит – глюкоронид не проникает через ГЭБ
- Печеночный метаболизм через CYP 1A2 и 2D6
- Курение, пол и возраст влияют на T_{1/2}

Оланзапин

- Шизофрения
- БАР маниакальные и смешанные эпизоды с быстрой и медленной сменой фаз
- БАР, профилактика

Оланзапин.

- Таблетки 2,5 мг
- Таблетки 5 мг
- Таблетки 7,5 мг
- Таблетки 10 мг
- Таблетки 15 мг
- Таблетки 20 мг
- Флаконы для инъекций 10 мг

Арипипразол: Стабилизация дофаминовой системы

Арипипразол – высокий частичный агонист D_2 рецепторов

1. в случае гиперактивности дофамина функциональный антагонист (редукция продуктивных симптомов)
2. в случае гипоактивности дофамина функциональный агонист (редукция негативных симптомов и когнитивного дефицита)

Арипипразол: взаимодействие с серотониновыми рецепторами

- Высокоаффинный антагонизм в отношении 5-HT_{2A} рецепторов обеспечивает снижение ЭПС и уменьшение негативных симптомов
- Частичный агонизм в отношении 5-HT_{1A} рецепторов обеспечивает анксиолитическое и антидепрессивное действие

Арипипразол: перевод с других антипсихотиков

1. Длительный перевод с периодом сочетанной терапии не менее 2 недель
2. Соотношение адекватной дозы в аминазиновом эквиваленте в сутки:
галоперидол 2мг - арипипразол 3-6 мг
рисполепт 1,5 мг – арипипразол 3-6 мг

Сертиндол

1. Антипсихотический эффект в результате ингибирования D_2 , 5-HT_{2A} , α_1 рецепторов
2. Метаболизируется в печени P_{450} 2D6, 3A
3. $T_{1/2}$
4. Таблетки 4,12,16,20 мг
5. Макс. суточная доза 24 мг

Побочные эффекты

Дозозависимые

1. Острые дистонии
2. Акатизия
3. Паркинсонизм
4. Ожирение
5. Изменение чувствительности к инсулину
6. Пролактинемия и др.

Дозонезависимые

- (идиосинкратические)
1. Токсический гепатит
 2. ЗНС
 3. Анафилактический шок
 4. Геморрагический дерматит и др.

Преодоление побочных эффектов

- Снижение дозы и переход от одного препарата к другому.
- Назначение антихолинергических средств (АХС) при острой дистонии и лекарственном паркинсонизме.
- Назначение бета-блокаторов при акатизии.
- Помнить, что АХС – психотропные средства. Они: ухудшают память, вызывают аддикцию, обостряют психотическую симптоматику. Их назначение в качестве профилактики **нецелесообразно**. (Исключение составляют лица с высоким риском экстрапирамидных расстройств – у кого они уже были и молодые мужчины).

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИПСИХОТИКОВ

1. Острые дистонии, в т.ч. мышц глотки и гортани
2. Паркинсонизм
3. Акатизия
4. Злокачественный нейролептический синдром
5. Поздняя дискинезия
6. Дистония кишечника

ОСТРАЯ ДИСТОНИЯ

1. Наиболее часто встречается в первую неделю применения антипсихотика
2. Чаще при инъекционном введении
3. Риск выше:
 - у лиц моложе 40 лет
 - у мужчин
 - при применении высокопотентных антипсихотиков

ТЕРАПИЯ О. ДИСТОНИИ

1. Бипериден(Акинетон) 2-4 мг в/в или в/м
2. Дифенилгидрамин(Димедрол) 50 мг в/в или в/м
3. Хлорпирамин(Супрастин) 20-40 мг в/в или в/м (1-2 амп 1 мл 2%)
4. Лоразепам 1-2 мг или Диазепам 10-20 мг в/в или в/м (1-2 амп 2 мл 0,5%)

Профилактика:

Акинетон 2-4 мг 3 раза в день

Тригексифенидил(Циклодол) так же

ПАРКИНСОНИЗМ

ВОЗНИКАЕТ через несколько недель

1. Ригидность мышц
2. Тремор
3. Брадикинезия вплоть до акинезии
4. Гиперсаливация
5. Симптом зубчатого колеса
6. Маскообразное лицо, семенящая походка
7. Сгорбленная поза и др.

ТЕРАПИЯ ПАРКИНСОНИЗМА

1. Центральные холинергики:

Акинтон 2-4 мг 3 раза в день

Циклодол 2-4 мг 3 раза в день

2. Перевод на атипичный или
низкопотентный антипсихотик

АКАТИЗИЯ

1. Акатизия субъективно переживается как интенсивное ощущение неусидчивости, особенно выраженное в нижних конечностях
2. Дифференцировать с тревогой
3. Одна из главных причин несоблюдения лекарственного режима
4. Может вызывать стремление у суициду
5. Значительно реже при атипиках

ТЕРАПИЯ АКАТИЗИИ 1

А. терапия высокопотентным классическим антипсихотиком и отсутствие других ЭПС:

1. Препарат 1 выбора: β -адреноблокатор пропранолол(анаприлин) 10-30 мг X 3 раза в сутки
2. Препарат 2 выбора: антихолинергик
3. Препарат 3 выбора: бензодиазепин (лоразепам или диазепам)

ТЕРАПИЯ АКАТИЗИИ 2

В. терапия низкопотентным классическим антипсихотиком или антипсихотик в сочетании с антидепрессантом в отсутствие других ЭПС:

1. β -адреноблокатор
2. бензодиазепин
3. холинергик

ТЕРАПИЯ АКАТИЗИИ 3

C. На фоне антипсихотика есть другие ЭПС:

1. антихолинергик
2. антихолинергик+ β -адреноблокатор
3. антихолинергик+бензодиазепин
(клоназепам)

D. Есть др. ЭПС и акатизия не реагирует на антихолинергик:

1. антихолинергик+ β -адреноблокатор
2. антихолинергик+бензодиазепин
(клоназепам)

ЗНС

ЗНС – тяжелая идиосинкратическая реакция на прием антипсихотиков

РАЗВИВАЕТСЯ В ТЕЧЕНИЕ ЧАСОВ ИЛИ ДНЕЙ

1. Гипертермия
2. Ригидность мышц («свинцовая труба», мионекроз)
3. Делирий
4. Вегетативные нарушения (АД, диарея и др.)
5. Дегидратация+миоглобинурия=почечная

ЗНС 2

1. НЕ СУЩЕСТВУЕТ специфических лабораторных маркеров, но обычно повышен уровень креатинфосфокиназы (КФК)
2. Нарушение функциональных печеночных проб, включая повышение трансаминаз и лактатдегидрогеназы
3. Нарушения сердечного ритма
4. Часто присутствуют другие ЭПС – тремор, акатизия, хореоидные движения

ФАКТОРЫ РИСКА ЗНС

1. Дегидратация
2. Недостаточное питание
3. Внешнее тепловое воздействие
4. Интеркуррентные соматические заболевания
5. Высоко потентные антипсихотики

Не у всех больных, перенесших ЗНС он развивается повторно, даже при использовании препарата его вызвавшего

ТЕРАПИЯ ЗНС

1. Реанимация, водно-солевой баланс
2. Борьба с гипертер-й и дисциркулятор.рас-ми
3. Сердечная и дыхательная деятельность
4. При развитии почечной недостаточности – гемодиализ
5. Миорелаксант прямого действия
(дантролен 1-3 мг/кг/4 раза в сут в/в или per os)
– снижает ригидность
6. Бромкриптин агонист дофамина 2,5-10 мг/ в сутки per os (?), сочетаем с дантроленом
7. ИВЛ и центральная миорелаксация

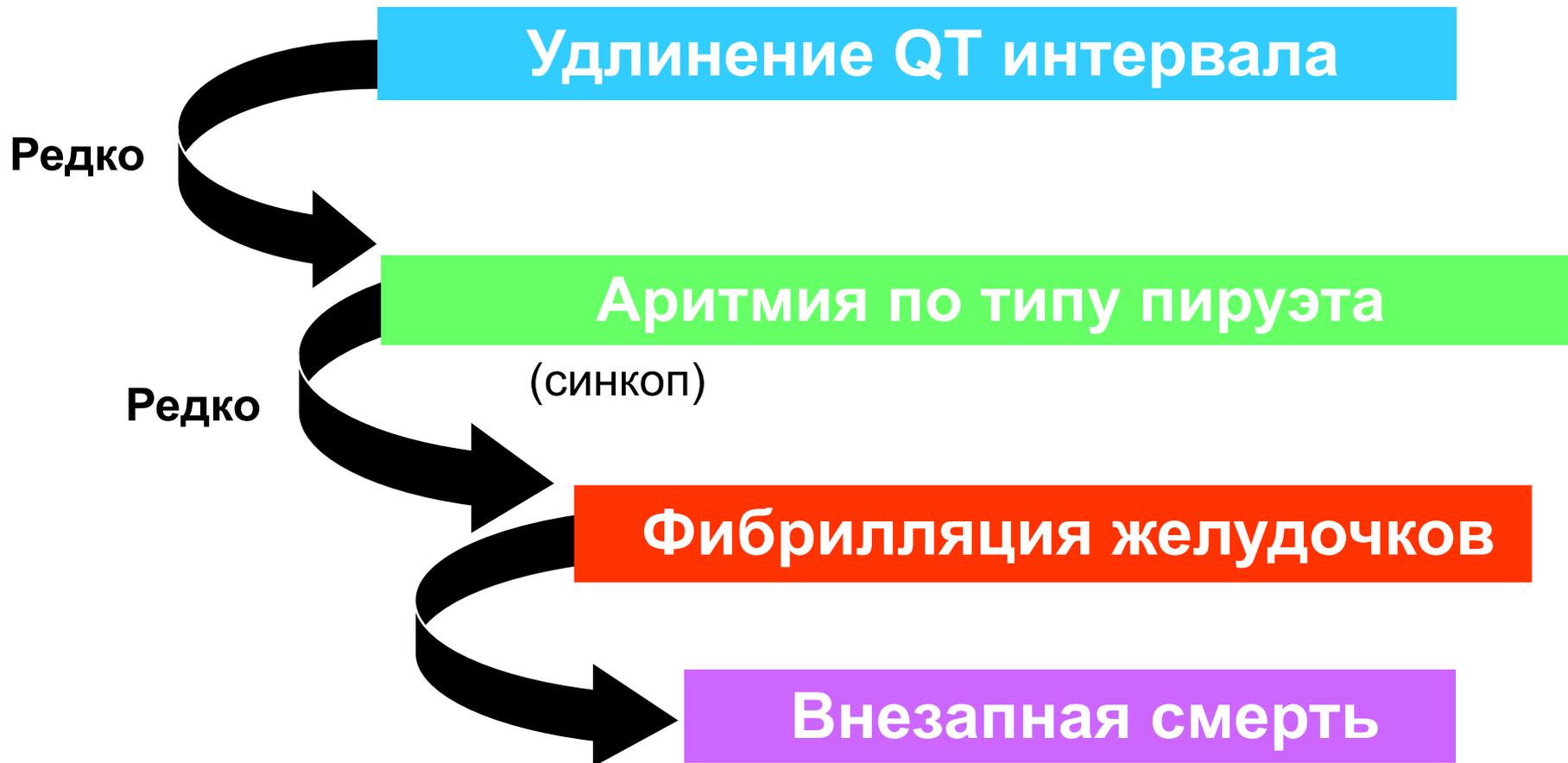
ПОЗДНЯЯ ДИСКИНЕЗИЯ

АТОНИЯ КИШЕЧНИКА

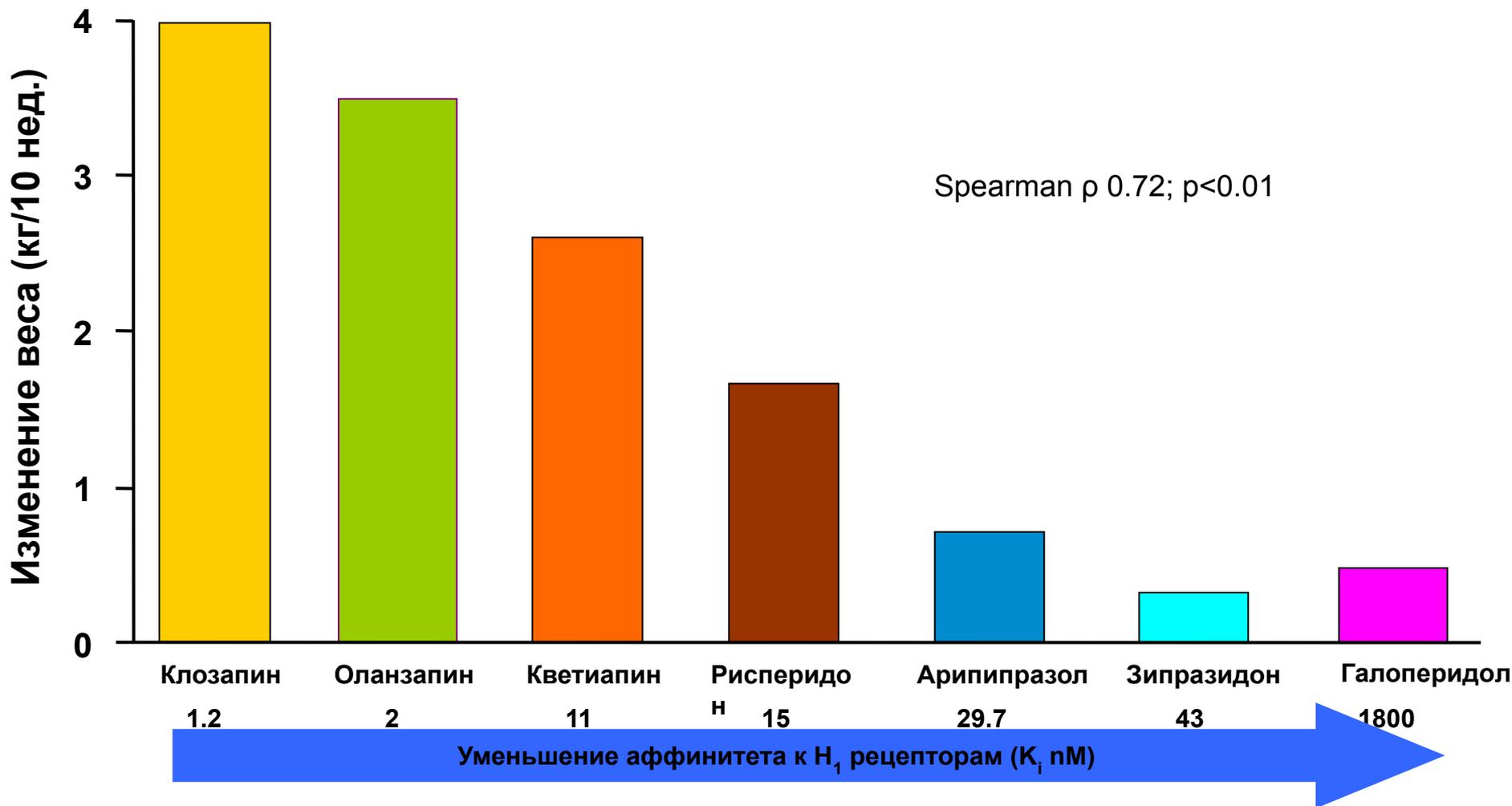
Побочные эффекты антипсихотиков

1. Кардиотоксичность
2. Ортостатическая гипотензия
3. Увеличение веса
4. Глазные
5. Кожные
6. Гипоталамические и гипофизарные
7. Печеночные
8. Гематологические
9. Снижение порога судорожной активности

Удлинение интервала QT: Возможные последствия



Антипсихотики. Увеличение веса



Антипсихотики. Увеличение веса

- Механизмы, с помощью которых антипсихотические препараты оказывают влияние на массу тела еще не до конца изучены
 1. Центральные
 - а) изменение основного обмена
 - б) изменение аппетита и др.
 2. Периферические
 - а) дисциркуляторные
 - б) гематологические и др.

Антипсихотики. Увеличение веса

- предполагается, что множество рецепторов различных типов (включая 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, H₁ гистаминовые, α_1 и α_2 адренергические рецепторы) имеют определенную значимость.
- Из них - гистаминовые H₁ рецепторы в настоящее время находятся в фокусе внимания и их роль наиболее очевидна, хотя каким образом блокада гистаминовых H₁ рецепторов может вызвать прибавку веса в настоящее время неясна.

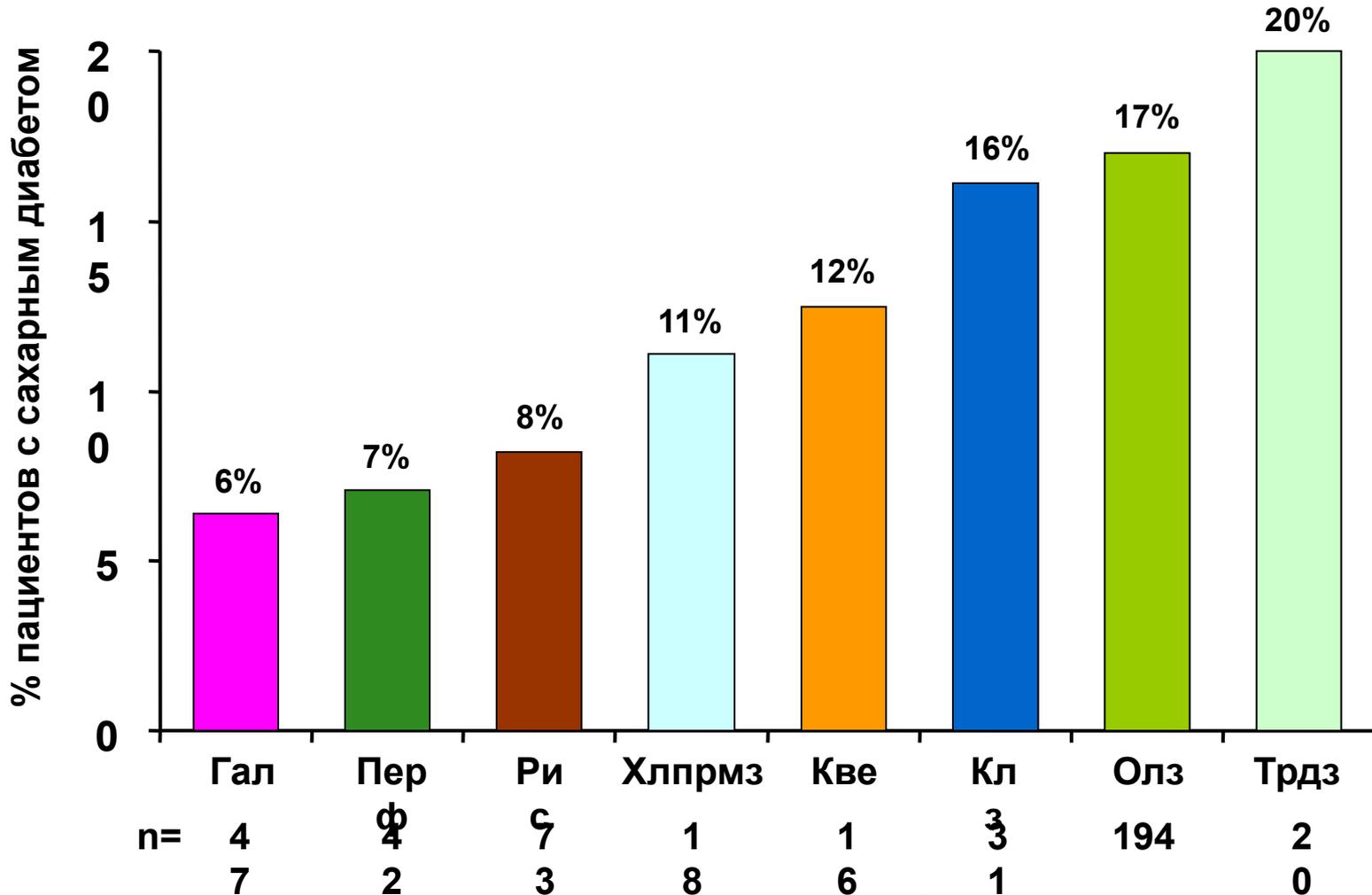
Антипсихотики. Увеличение веса

- Недавнее исследование Kroeze et al. предполагает тесную взаимосвязь между уровнем аффинитета к гистаминовым H_1 рецепторам и вызванной антипсихотиком прибавкой массы тела. Был изучен аффинитет к 12 различным подтипам рецепторов у 17 антипсихотиков первого и второго поколения и выявлена корреляция с их влиянием на массу тела.

Антипсихотики. Увеличение веса

- Была выявлена статистически значимая корреляция между аффинитетом к гистаминовым H_1 рецепторам и прибавкой массы тела (Spearman ρ 0.72; $p < 0.01$). Пятнадцать из 17 препаратов были разделены на две группы – вызывающие и не вызывающие прибавку веса – на основании их способности связываться с гистаминовыми H_1 рецепторами, используя анализ дискриминантной функции.

Распространенность сахарного диабета среди пациентов, получающих антипсихотики



Casey DE, et al. Poster presented at: 154th Annual Meeting of the APA; May 5-10, 2001; New Orleans, La. Poster NR315.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ

БРОМКРИПТИН – полусинтетическое производное алкалоида спорыньи эргокриптина

- Стимулирует D_2 дофаминовые рецепторы.
- Ингибирует инкрецию пролактина.
- Облегчает дофаминовую трансмиссию в нигростриарной системе и уменьшает паркинсонизм
- Снижает соматотропин в крови
- Уменьшает депрессию

БРОМКРИПТИН

- После приема внутрь всасывается 30%
- C_{\max} 2-3 часа
- Выводится с желчью (86%) и мочей (5%)

ПОКАЗАНИЯ:

- гиперпролактинемия в следствие гиперпродукции пролактина, в т.ч. вследствие приема антипсихотиков и гипертензионных средств,
- Паркинсонизм
- Акромегалия

БРОМКРИПТИН

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- Гиперчувствительность
- Гипотензия
- Недавний инфаркт миокарда
- Выраженные изменения сердечного ритма

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

- Тошнота, рвота, запоры
- Снижение АД.

БРОМКРИПТИН

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:

- Несовместим с алкоголем
- Несовместим с ингибиторами МАО
- Снижает эффект антипсихотиков
- Снижает эффект оральных контрацептивов
- Уменьшает акинезию, вызванную резерпином
- Снижает реакцию лиц с повыш. вним-м

БРОМКРИПТИН

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:

- Консультация с эндокринологом
- Исключение пролактиномы
- 1,25 мг 3 раза в день
- Рекомендуемая длительность до 0,5 года
- Максимальная суточная доза 7,5 мг (при паркинсонизме до 40 мг)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АНТИПСИХОТИКОВ

1. Внутри группы антипсихотиков
2. С Антидепрессантами
3. С Нормотимиками
4. С Бензодиазепинами
5. С препаратами других групп

Антипсихотики рекомендуемые в детском возрасте

- Хлорпромазин (аминазин) – с 6 лет
- Клозапин (азалептин) – с 6 лет
- Галоперидол – с 3 лет
- Тиоридазин (сонапакс) – с 4 лет
- Рисперидон (рисполепт) – с 15 лет
- Хлорпротиксен (труксал) – с 6 лет
- Тиаприд – с 7 лет

Преодоление терапевтической резистентности

- Проверка режима лечения и концентрации препарата в плазме крови.
- Перевод пациента на препарат другого химического класса (атипичные нейролептики) – курс 2-3 месяца.
- Присоединение препаратов других групп: корректоры настроения (литий, карбамазепин); бензодиазепины; СИОЗС.
- Проведение ЭСТ.

**КЛАССИФИКАЦИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ
ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ
(Австралийская
лекарственная комиссия,
1999)**

Категория А

**ЛС, которые употреблялись
большим количеством беременных
женщин и женщин детородного
возраста без увеличения частоты
врожденных пороков и без каких-
либо прямых или непрямых
повреждающих воздействий на
плод.**

Категория В1

**ЛС, которые употреблялись
небольшим количеством беременных
женщин и женщин детородного
возраста без каких-либо наблюдений
роста числа врожденных пороков или
повреждающего воздействия на плод
в этих группах. Исследования на
животных так же не показали наличия
повреждающего воздействия на плод.**

Категория В2

ЛС, которые употреблялись небольшим количеством беременных женщин и женщин детородного возраста без каких-либо наблюдений роста числа врожденных пороков или повреждающего воздействия на плод в этих группах.

Исследования на животных не достаточны или не корректны, но имеющиеся данные не показали наличия повреждающего воздействия на плод.

Категория В3

ЛС, которые употреблялись
небольшим количеством беременных
женщин и женщин детородного
возраста без каких-либо наблюдений
роста числа врожденных пороков или
повреждающего воздействия на плод
в этих группах. Однако, исследования
на животных доказали их
повреждающее воздействие на плод.

Категория С

ЛС, которые оказывали или могут оказывать повреждающее воздействия на плод или новорожденных, но не вызывают пороков развития. Эти эффекты могут быть обратимыми.

Категория D

ЛС, которые вызывали или могут вызывать рост числа врожденных пороков и необратимых повреждений плода. Для этих ЛС также свойственно большое количество побочных эффектов.

Категория X

Эти ЛС имеют настолько
высокий риск тяжелых
повреждений плода, что
категорически
противопоказаны у
беременных или даже при
вероятной беременности.