

**«Идеальный антипсихотик» для лечения  
шизофрении:  
реальность или/и иллюзии.**

**профессор М.В. Иванов**

**Отделение биологической терапии психически больных  
Психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева**

-----

*Санкт-Петербург, 27.10. 2011*

# Профиль идеального антипсихотика

При лечении шизофрении идеальный антипсихотик должен:

## ★ Эффективность:

- *Обладать мощным антипсихотическим действием, способствовать редукации позитивной симптоматики*
- *Оказывать выраженное влияние на негативные симптомы*
- *Не снижать, а улучшать когнитивное функционирование*
- *Обладать высоким противорецидивным потенциалом и исключать необходимость повторных госпитализаций*

## ★ Безопасность

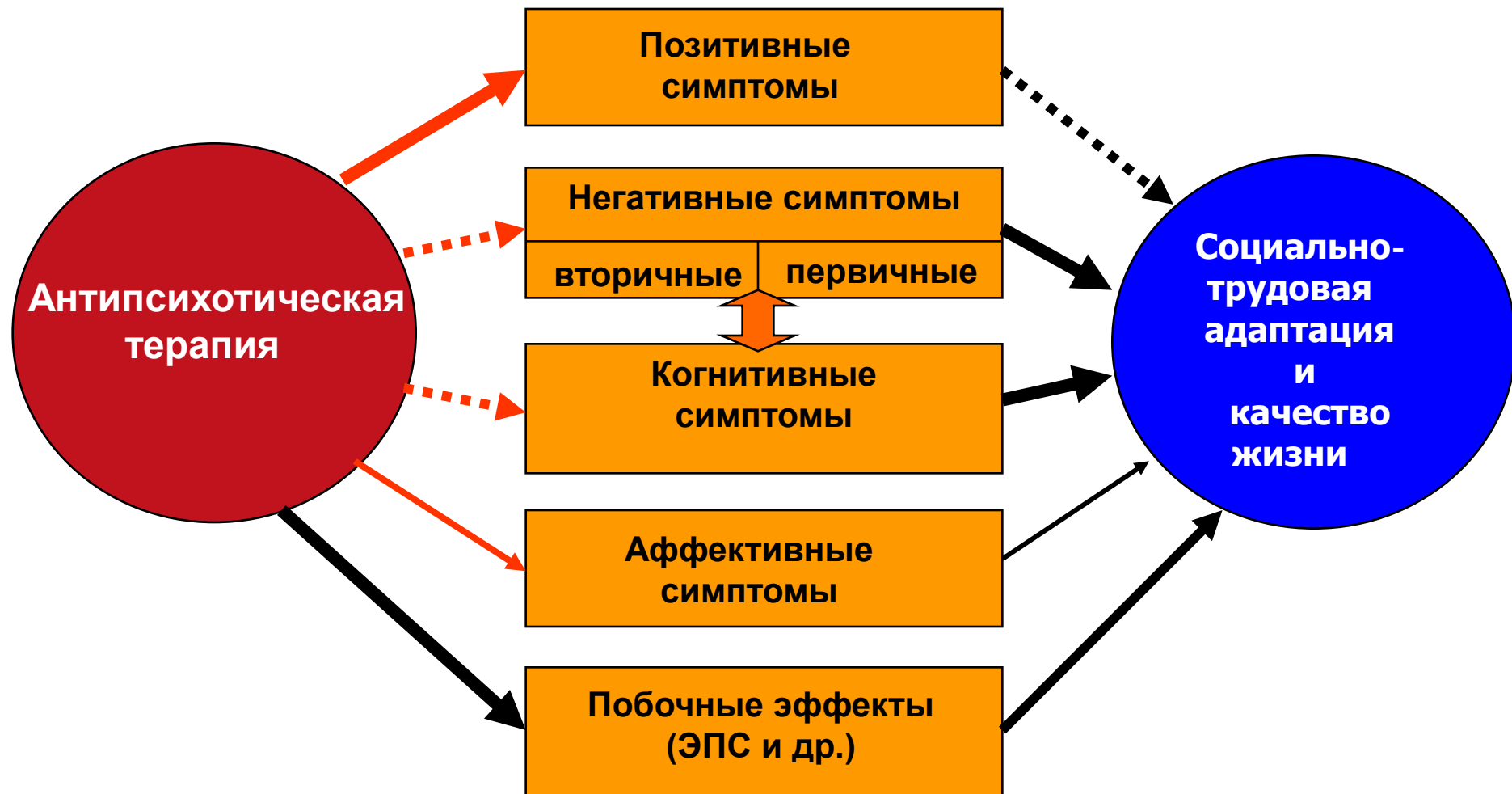
- *Хорошо переноситься, обладать минимумом побочных эффектов*

## ★ Комплаенс

- *Положительно восприниматься самими больными, поскольку от этого во многом зависит их желание использовать лекарство*

## ★ Повышать качество жизни больных

# Основные клинические мишени действия антипсихотической терапии





## Современные руководства рекомендуют использование в терапии:

**для купирования обострений шизофрении:**

- Атипичные Антипсихотики - препараты первой линии
- Антипсихотики первой генерации - препараты резерва.

**на всем протяжении терапии применение одного и того же антипсихотика:**

***однотипность воздействия на нейротрансмиттерные системы и снижается риск осложнений, которые могут возникнуть при переходе на антипсихотик с другим рецепторным профилем.***

Дмитриева Т., 2009; Мосолов С., 2005; Тиганов А., 1998; Краснов В., 2006;  
Sadock B. et al., 2005

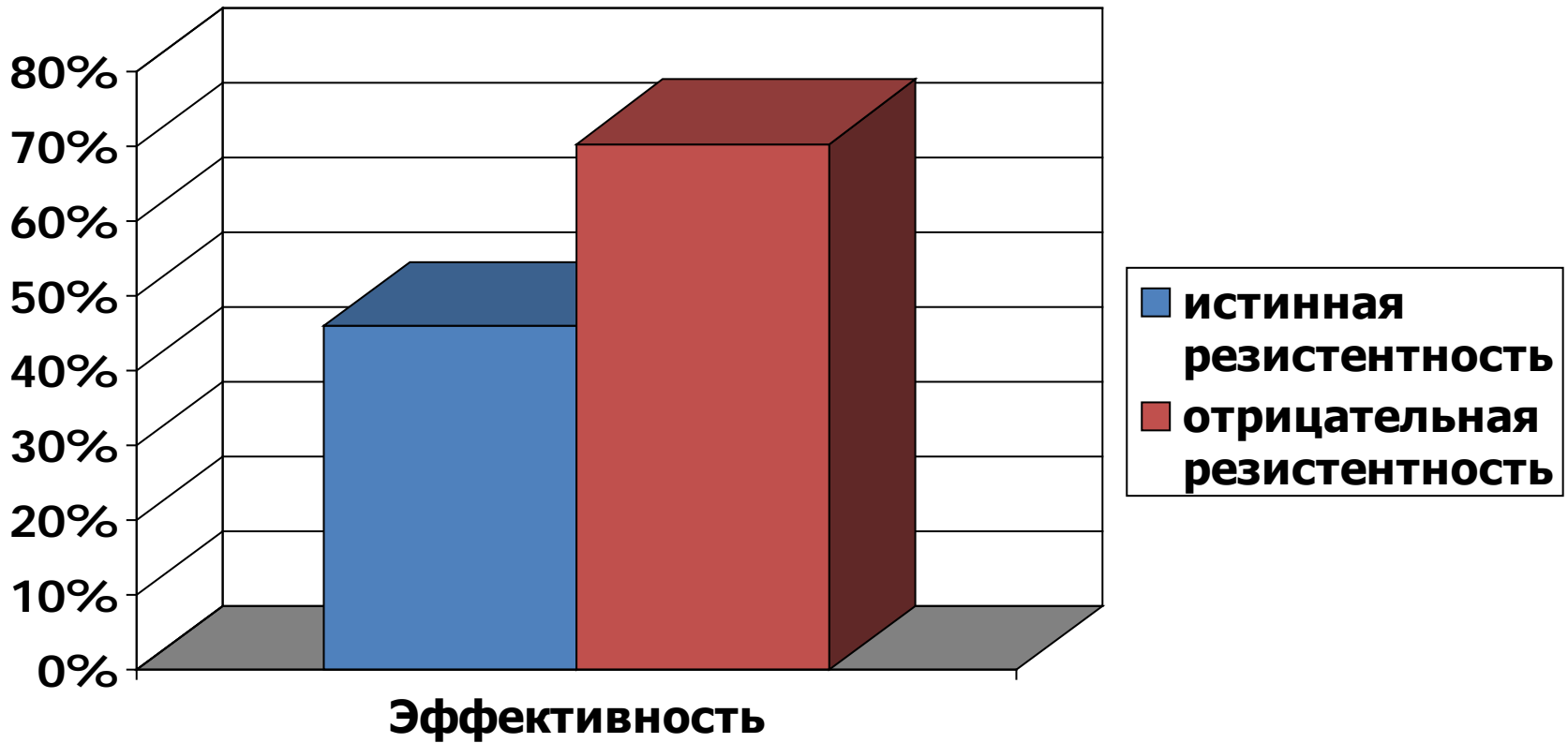
# С чем связан кризис терапии шизофрении 80-х годов XX века ?

## Недостатки антипсихотиков первой генерации



- √ Эффективность не превышает 70% у больных с впервые диагностированной шизофренией при первичном применении антипсихотика [Angst J., Stassen H., Wogon B. 1989; Vovin R. et al., 1992; Lehman A. 1996].
- √ Обладают малым влиянием на негативную процессуальную симптоматику [Davis K., Kahn R. Ko G., et al 1991; Schooler NR, 1994].
- √ Выраженные побочные эффекты (ЭПС, поздние дискинезии, пролактинемия) [Mosolov S., 1998].
- √ Существенную проблему в лечении представляют обострения шизофрении с симптомами депрессии [Mulholland C., 2003].

# Показатели эффективности АВГ при резистентности к лечению АПГ у больных шизофренией (Иванов М. и соавт., 2002)



# АЛГОРИТМ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ

## СТАЦИОНАРНЫЙ ПЕРИОД

**Купирующая терапия:** быстрое воздействие на возбуждение и нарушения поведения обусловленные психотической симптоматикой

**Стабилизирующая терапия:** полная или существенная редукция продуктивных расстройств, начало коррекции негативных и когнитивных нарушений

## ПОСТГОСПИТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

**Поддерживающая терапия:** профилактика рецидивов и ресоциализация больных.

Продолжительность после 1-го приступа не менее 2-х лет, после повторных неопределенно долго, но не менее 5 лет



## Обязательные условия для терапии ремиссий:

Эффективная терапия остаточной симптоматики

Минимизация риска побочных эффектов терапии

Помощь больным в контроле над болезнью и улучшение комплайенса

# Влияние рецидивов на выраженность симптомов и течение шизофрении

**При рецидивах у больных регистрируются более тяжелые и острые формы расстройств<sup>1</sup>**

**С каждым рецидивом ввиду прерывания терапии**

- **↑ Возрастает необходимость госпитального лечения<sup>1,2</sup>**
- **↓ Падает уровень профессиональной занятости<sup>1</sup>**
- **↑ Возрастает риски для больного и общества<sup>1</sup>**
- **↑ Возрастает проблемы в семье больного<sup>1</sup>**

**Рецидивы приводят к удорожанию лечения более чем в четыре раза (UK)<sup>3</sup>**

1. Johnson DAW et al, 1983; 2. Weiden PJ & Olfson M, 1995; 3. Almond S et al, 2004.




# Нарушения обмена дофамина при шизофрении

Jones P.V., Buckley P.F., 2006



# Клинические симптомы связывания антипсихотиков с дофаминовыми и серотониновыми рецепторами

<b>Воздействие на рецепторы</b>	<b>Клинические проявления</b>
<b>D<sub>2</sub> антагонизм</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Эффективность в отношении позитивных симптомов,</li></ul>  <ul style="list-style-type: none"><li>Повышение уровня пролактина,</li><li>Развитие экстрапирамидных симптомов</li></ul>
<b>5-HT<sub>2A</sub> антагонизм</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Эффективность в отношении негативных симптомов,</li><li>- Снижение риска ЭПС</li></ul>
<b>5-HT<sub>2C</sub> антагонизм</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Антидепрессивная активность</li></ul>
<b>5-HT<sub>1A</sub> агонизм</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Антидепрессивная и анксиолитическая активность,</li><li>- Улучшение когнитивных функций,</li><li>- Ослабление ЭПС</li></ul>

# Антипсихотики:

## профили нейрорецепторной активности

+ наличие антагонизма

++ умеренный антагонизм

+++ выраженный антагонизм,

+/- минимальный рецепторный антагонизм,

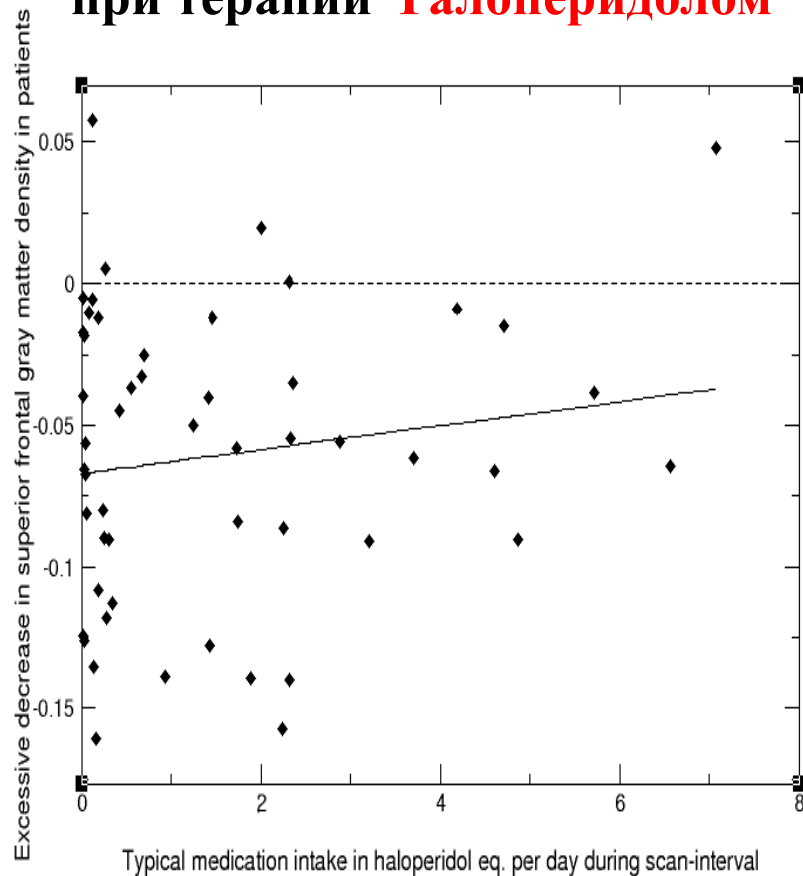
- отсутствие рецепторного антагонизма

\* высокая степень связывания с D2 рецепторами, но частичный агонизм

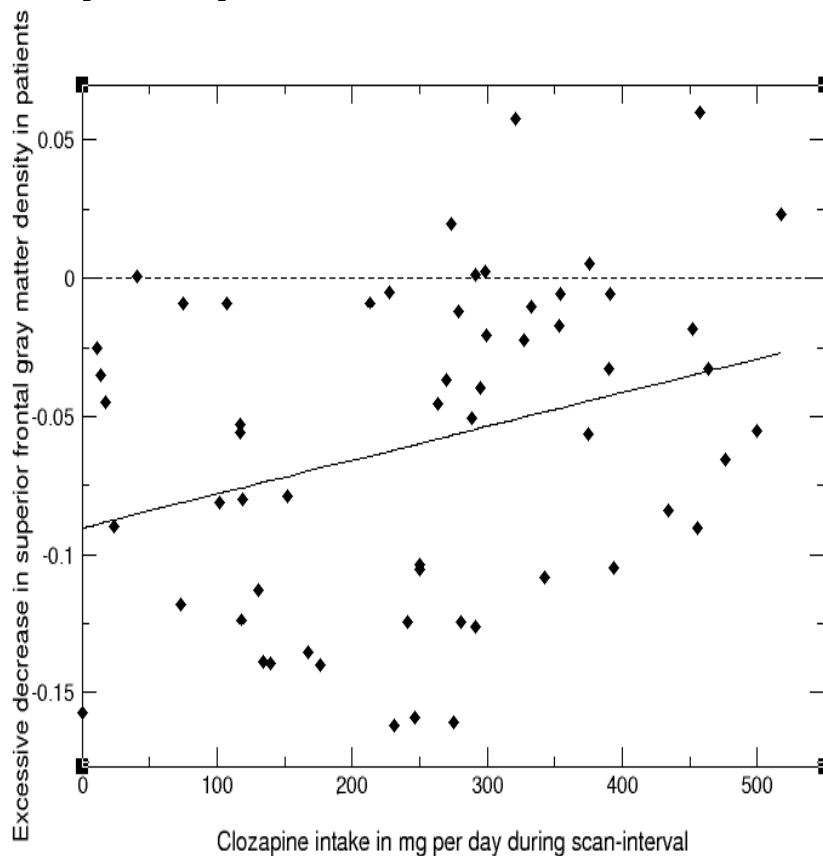
Препарат	D2 – рецепторы	5-HT <sub>2C</sub> - рецепторы	α 1 – рецепторы	α 2 – рецепторы	H <sub>1</sub> - рецепторы	M <sub>1</sub> – рецепторы
Галоперидол	+++	-	+++	-	-	-
Рisperидон	+	+++	+	+	-	-
Оланзапин	+	++	+	-	++	++
◆ Сертиндол	+	+	+	+	-	-
Амисульприд	+	-	-	+/-	-	-
Арипипразол	*	++	-	-	-	-
Клозапин	+/-	++	+	+	+++	++
Кветиапин	+/-	+/-	++	+	-	-

# Изменения плотности мозговой ткани (фронтальные отделы) у больных шизофренией (интервал сканирования около 5 лет)

при терапии **Галоперидолом**



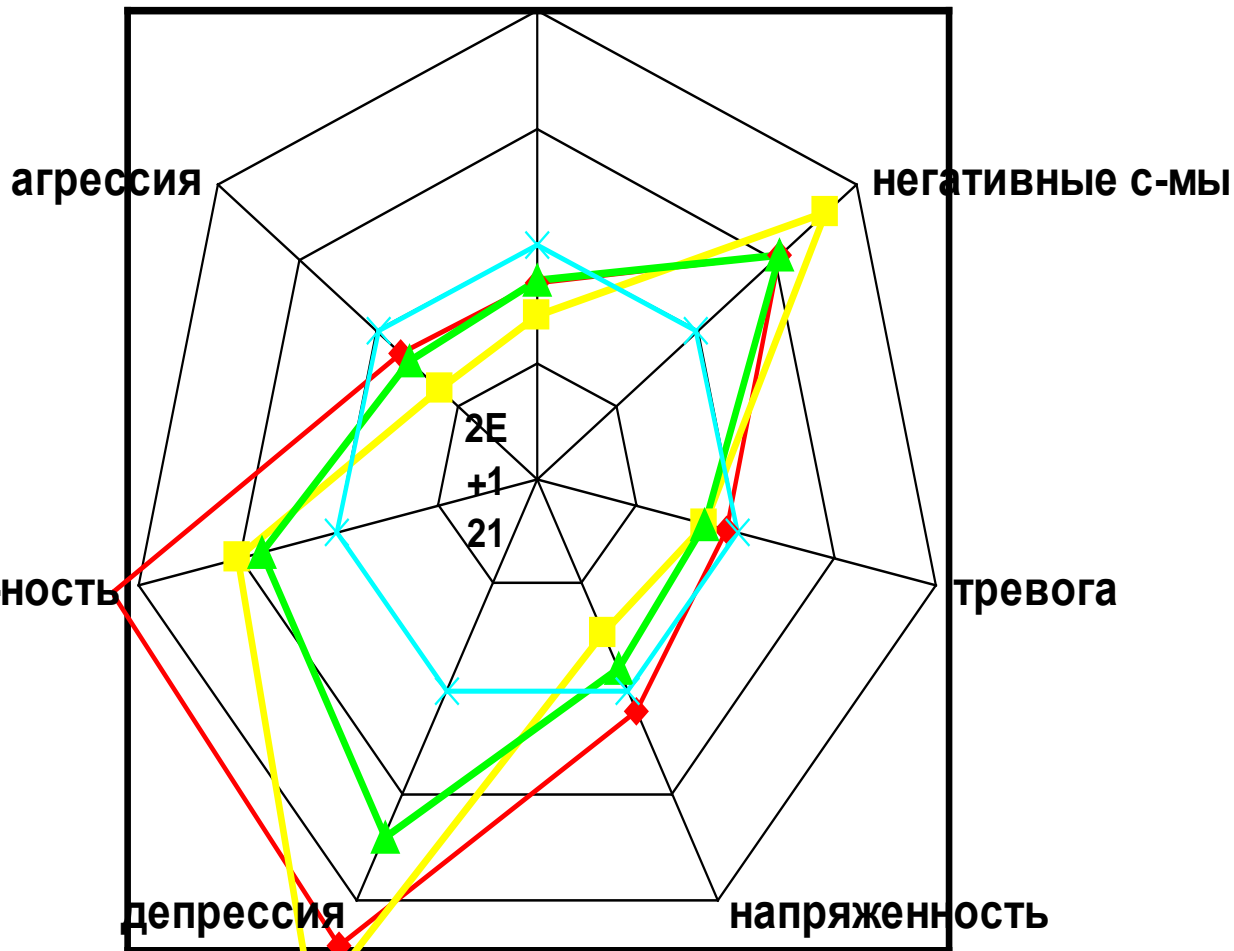
при терапии **Клозапином**



# Спектр терапевтической активности АА и Галоперидола при обострении шизофрении

(Иванов М.В., Мазо Г.Э., Костерин Д.Н. 2005)

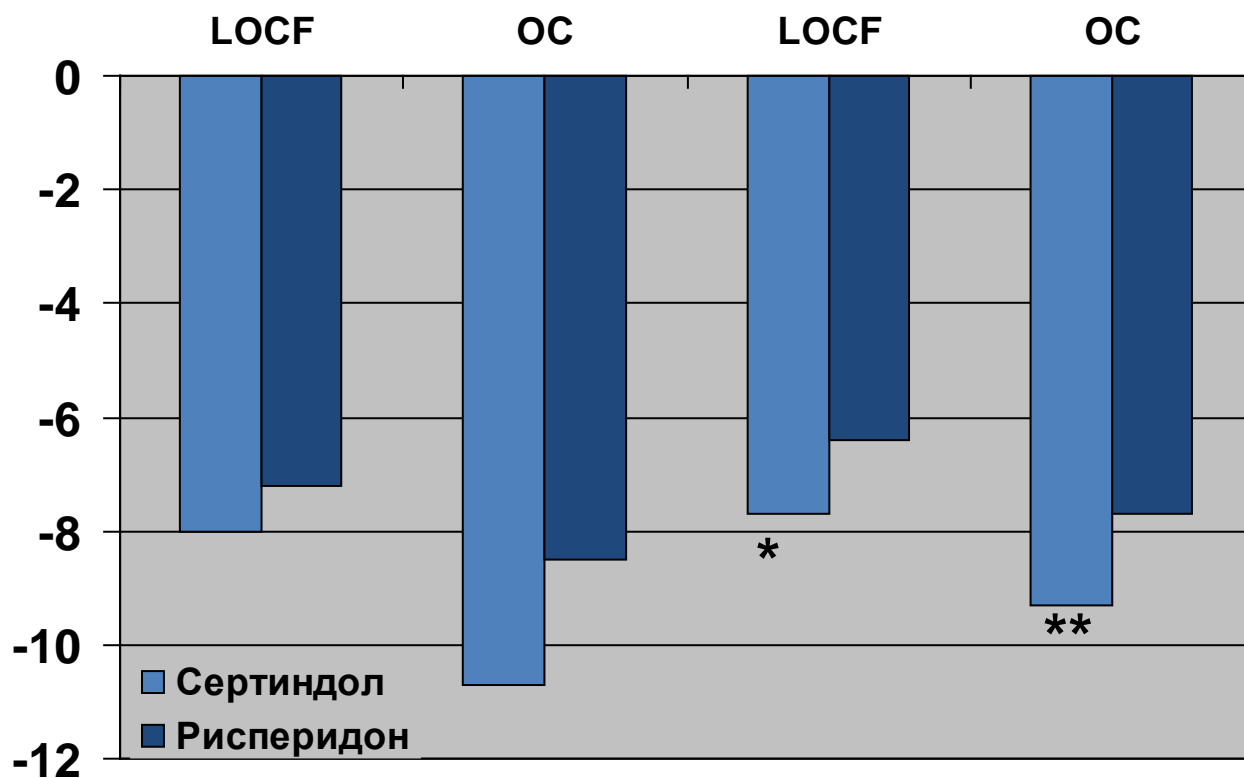
ПОЗИТИВНЫЕ С-МЫ



# Воздействие на продуктивные и негативные симптомы: Сертиндол vs. Рисперидон

шкала позитивных симптомов

шкала негативных симптомов



\* $p \leq 0,05$ , \*\* $p \leq 0,001$

# Выраженность седативного эффекта у АВГ



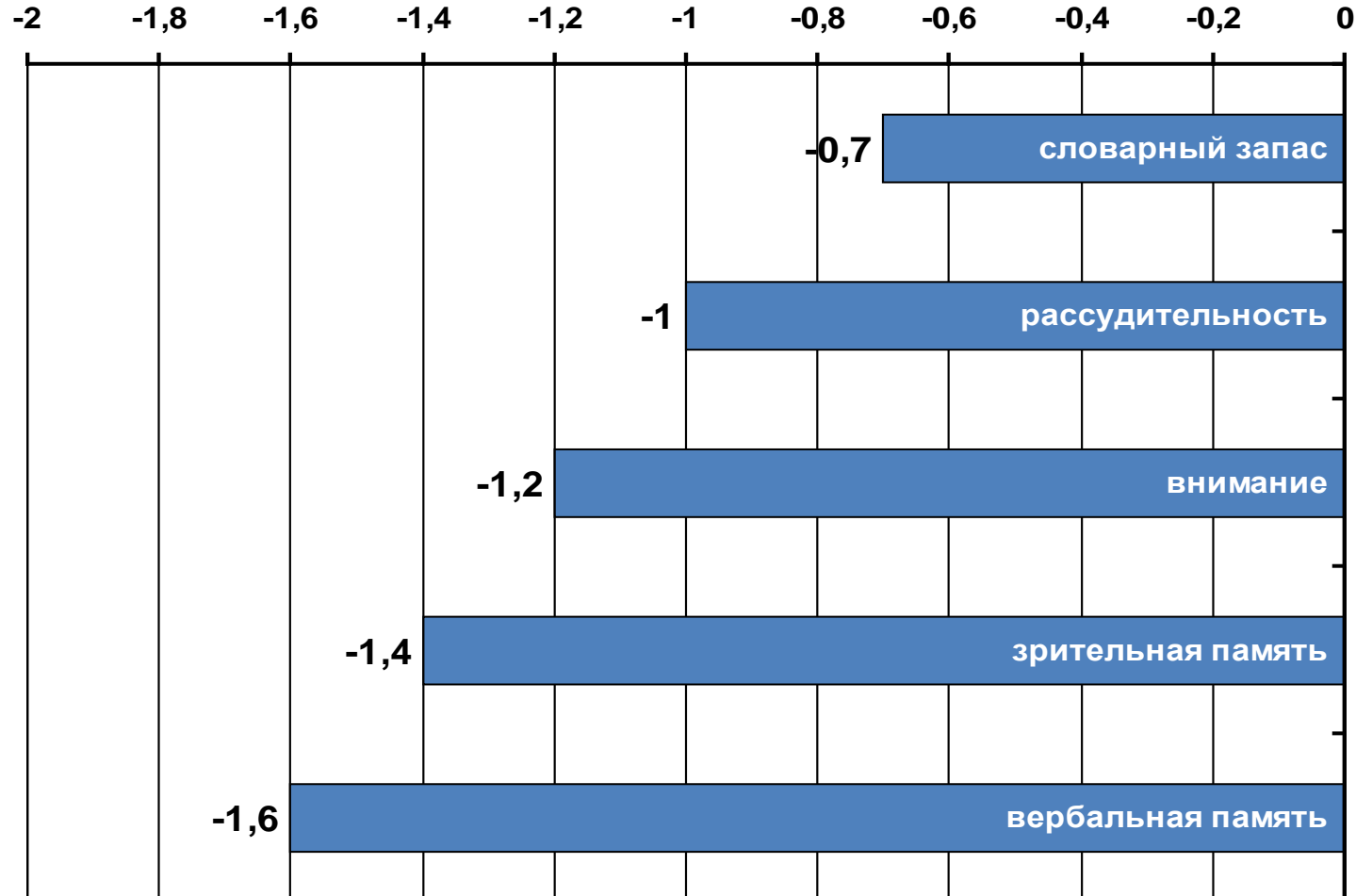
Сертиндол	Нет седации
Амисульприд	Слабая седация
Арипипразол	Слабая седация
Рisperидон	Слабая седация
Зипразидон	Слабая седация
Оланзапин	Умеренная седация
Кветиапин	Умеренная седация
Клозапин	Выраженная седация

Адаптировано из Lublin et al, 2005

★ *Сертиндол отличается от других атипичных антипсихотиков практически полным отсутствием седации, что не позволяет использовать его в качестве монотерапии при лечении острых состояний с психомоторным возбуждением (Raggi et al, 2004; Lublin et al, 2005)*

★ *Наличие седативного компонента у антипсихотика носит позитивный характер лишь при купировании острых психозов. При длительной терапии он является крайне нежелательным, нарушает когнитивное функционирование и снижает социальную адаптацию больных (Weiden & Buckley, 2007)*

# Выраженность различных когнитивных нарушений при шизофрении

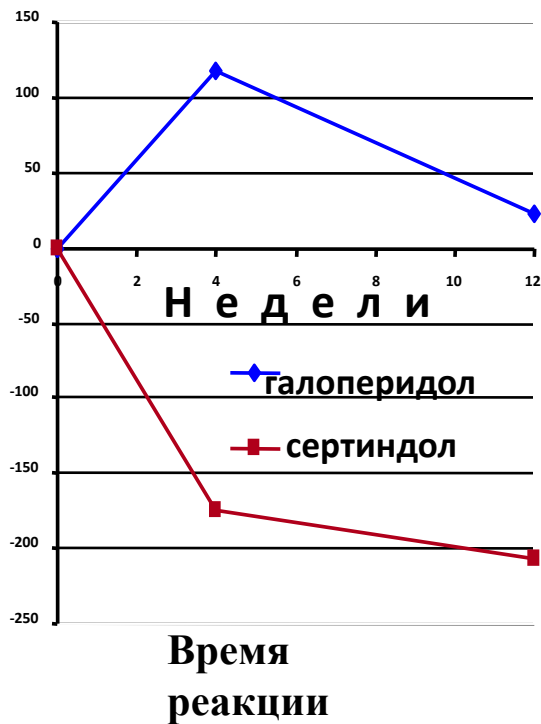




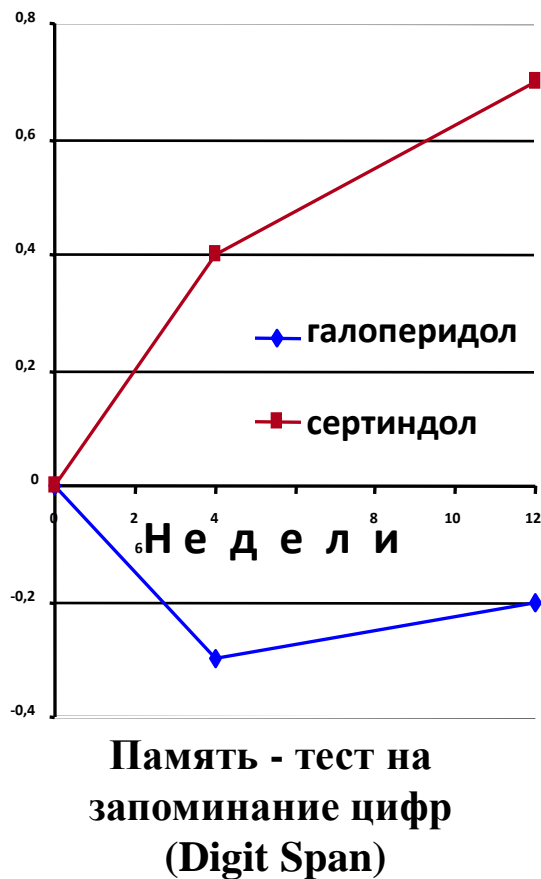
# Влияние на когнитивные процессы : сертиндол vs. галоперидол

Gallhofer R. et al, 2007

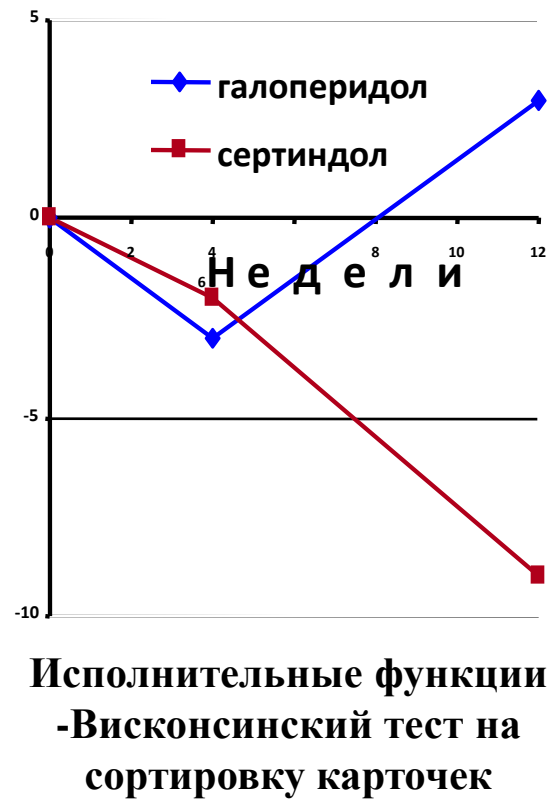
Среднее изменение от  
исходного уровня



Среднее изменение от  
исходного уровня



Среднее изменение от  
исходного уровня



# Фармакогенные когнитивные нарушения

- В конце 1990-х гг был описан синдром «дефицита, вызванного нейролептиками (NIDS)»
- В фокусе внимания оказались психические побочные эффекты или т.н. «психический паркинсонизм»
  - Эмоциональный паркинсонизм:  
*эмоциональная индифферентность и ангедония*
  - Социальный паркинсонизм:  
*потеря инициативы и социальных связей*
  - Когнитивный паркинсонизм:  
*заторможенность мышления, трудности концентрации внимания, чувство пустоты в голове*

---

**!** NIDS встречается примерно у 80% больных, принимающих типичные нейролептики (Аведисова А.С., 2005)

# ЭПС- сопряженные нарушения при шизофрении

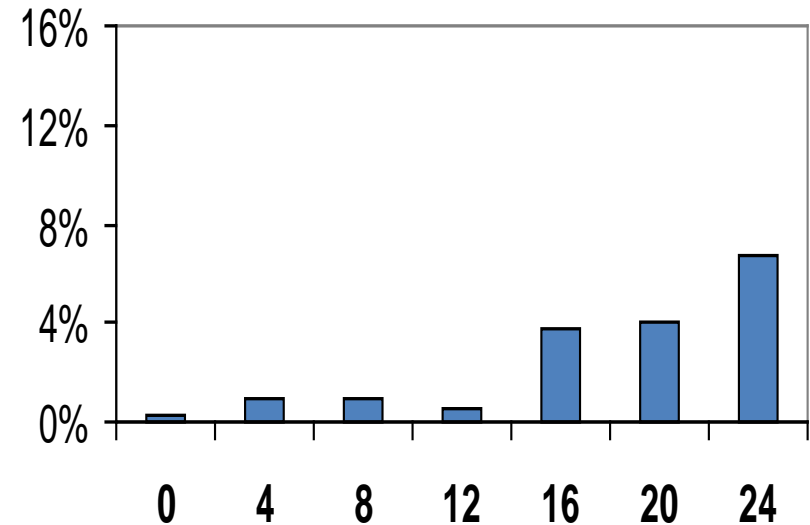
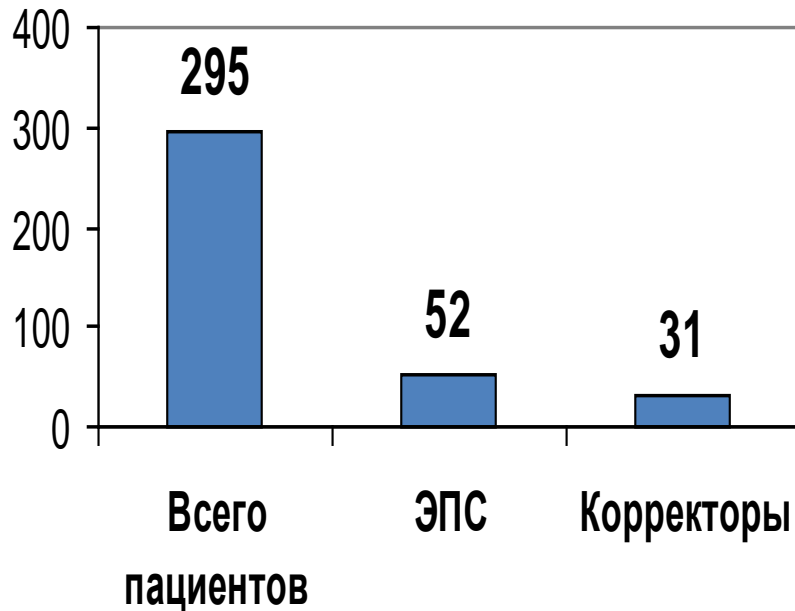


# Выраженность ЭПС у атипичных антипсихотиков



<b>Клозапин</b>	<b>Нет ЭПС</b>
<b>Кветиапин</b>	<b>Нет ЭПС</b>
<b>Арипипразол</b>	<b>Нет ЭПС</b>
<b>Сертиндол</b>	<b>Нет ЭПС</b>
<b>Зипразидон</b>	<b>Редкие ЭПС</b>
<b>Оланзапин</b>	<b>Редкие ЭПС</b>
<b>Амисульприд</b>	<b>Дозозависимые ЭПС</b>
<b>Рisperидон</b>	<b>Дозозависимые ЭПС</b>

# Поддерживающая терапия сертиндолом: низкий риск ЭПС



- *Длительный прием Сердолекта сопровождался низким уровнем ЭПС*
- *Развитие ЭПС носило дозозависимый характер*
- *При наиболее часто назначаемой терапевтической дозе 16 мг/сут - уровень ЭПС не превышал 4%*

# Частота сообщений о НЯ при терапии антипсихотиками

(A.Szarfman, J.Tonning, J.Levine, P.Doraiswamy, 2006)

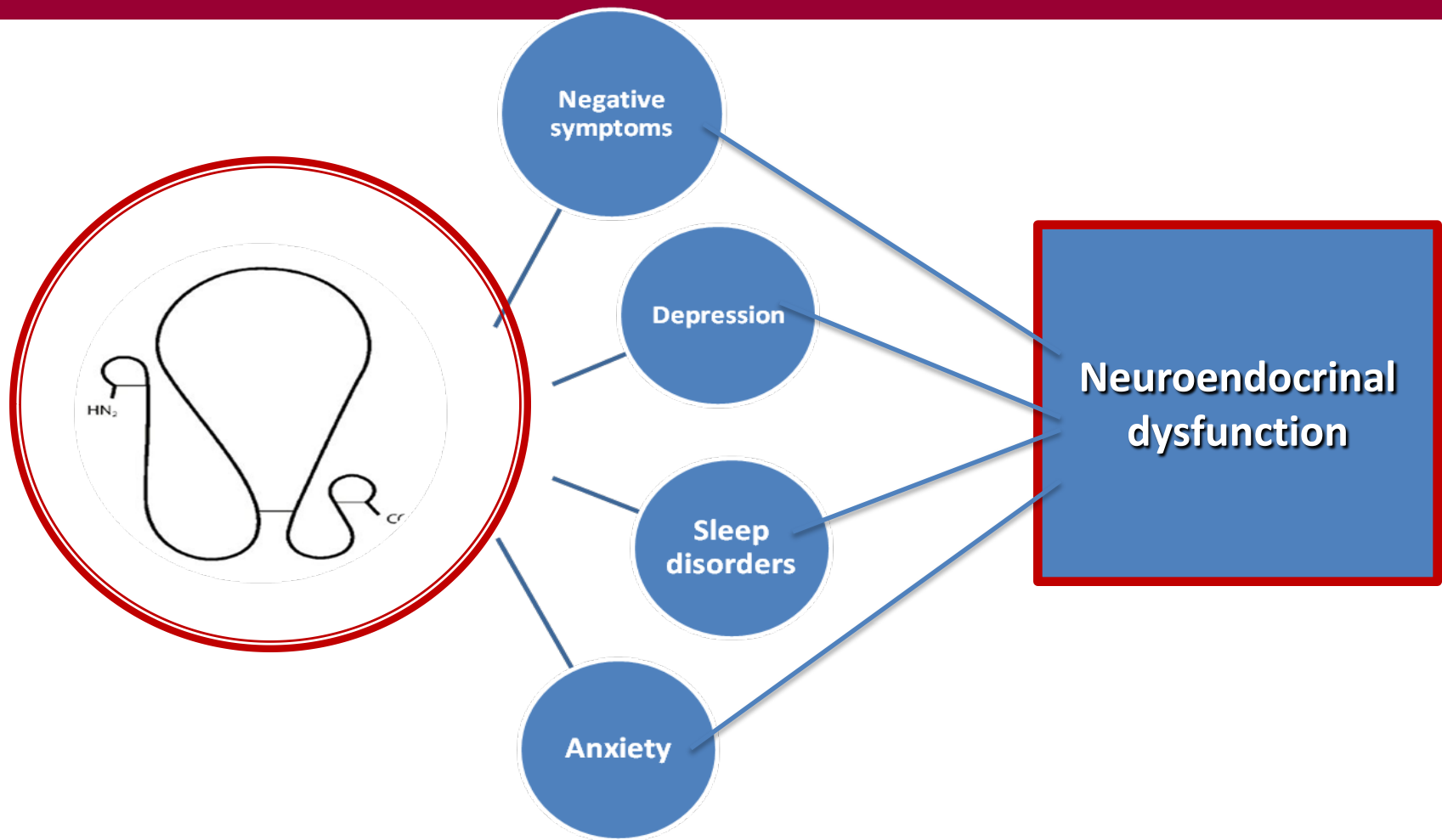
<b>Препарат</b>	<b>Опухоль гипофиза</b>	<b>Гиперпролактинемия</b>	<b>Галакторея</b>	<b>Аменорея</b>	<b>Гинекомастия</b>	<b>Всего**</b>
Галоперидол	9 (0) *)	32 (3)	49 (4)	24 (0)	28 (6)	104 (11)
Рисполепт	54 (3)	702 (90)	530 (96)	445 (24)	118 (40)	1247 (178)
Оланзапин	11 (1)	37 (6)	17 (3)	21 (2)	23 (8)	93 (17)
Зелдокс	6 (0)	12 (2)	13 (5)	2 (1)	4 (0)	30 (6)
Клозапин	4 (0)	15 (0)	16 (1)	17 (3)	7 (1)	46 (5)
Кветиапин	1 (0)	13 (2)	12 (2)	3 (0)	5 (1)	28 (4)
Абилифай	0 (0)	5 (0)	5 (0)	2 (0)	4 (1)	16 (1)
<b>Всего**</b>	<b>77 (4)</b>	<b>796 (100)</b>	<b>630 (107)</b>	<b>503 (29)</b>	<b>186 (57)</b>	<b>1530 (216)</b>

Примечание.

\*В скобках приводятся данные по детям и подросткам.

\*\*Истинное суммарное число отчетов, которое не равно сумме цифр в строке или колонке, так как в одном отчете могло указываться более одного НЯ и/или более одного антипсихотика.

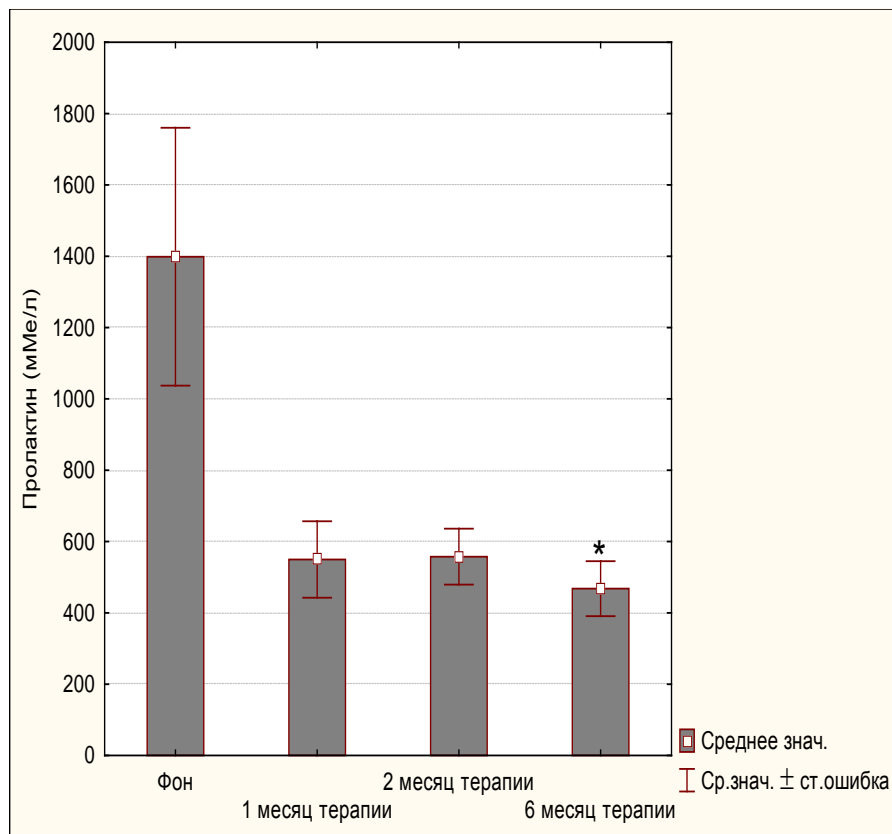
# Психопатологические симптомы ассоциированные с Гиперпролактинемией при купировании обострений шизофрении АВГ (М.Иванов и соавт.,2009)



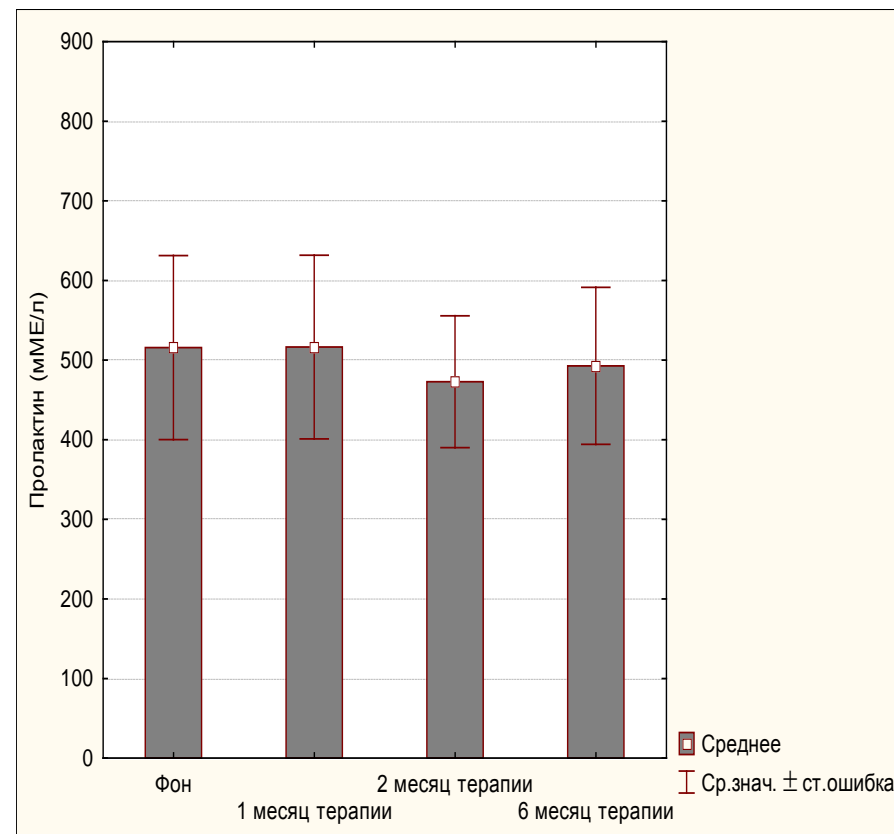
# Динамика средних значений уровня пролактина у больных шизофренией при терапии Сертиндолом

Горобец Л.Н., Матросова М.И., Шмуклер А.Б., 2010

## женщины



## мужчины

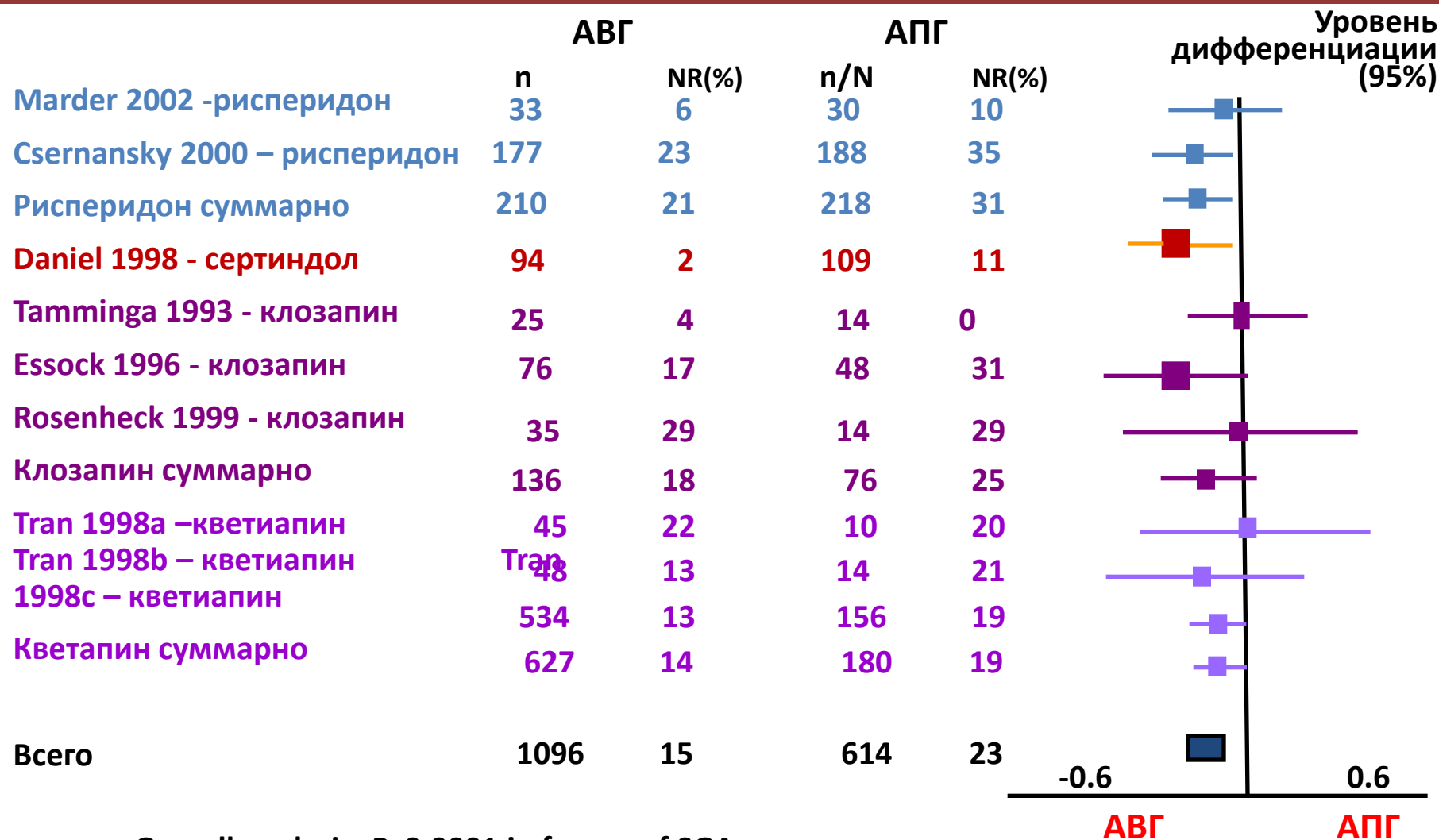


\*  $p=0,03$  – различие между фоном и 6 месяцем терапии



# Показатели эффективности противорецидивной терапии шизофрении (сравнение АВГ и АПГ)

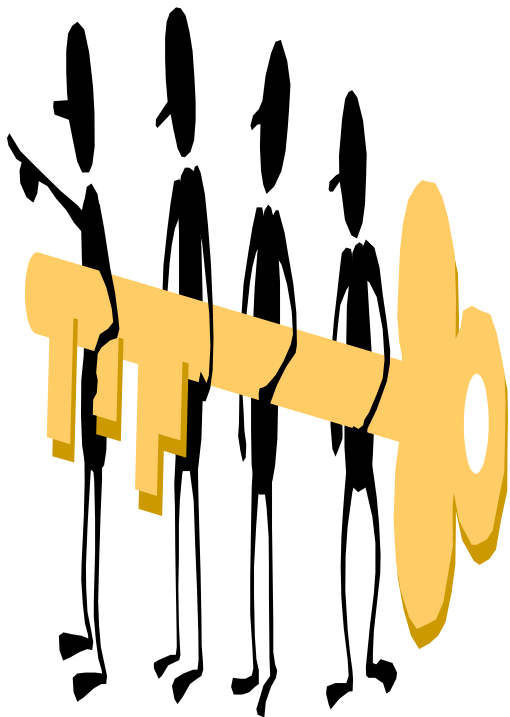
[исследование 1-год]



Overall analysis,  $P=0.0001$  in favour of SGAs

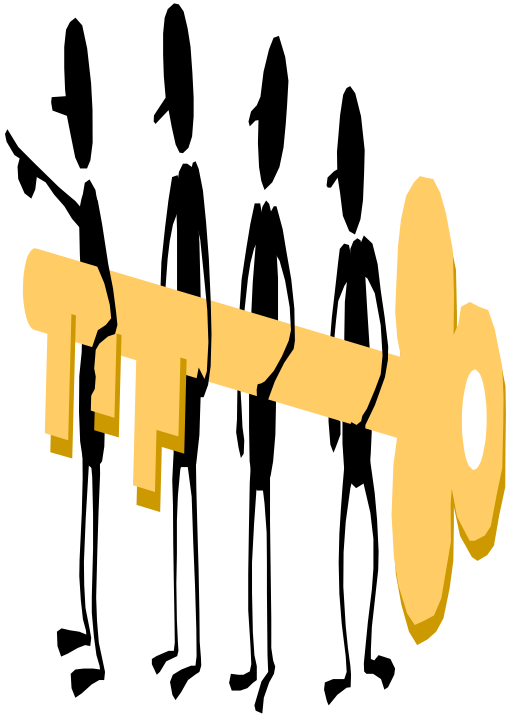
Leucht S et al, 2003.

# Кому назначать антипсихотики второй генерации при шизофрении



- Пациентам с повторными обострениями или первым эпизодом шизофрении при отсутствии выраженных нейроэндокринных расстройств в анамнезе
- Пациентам, резистентным к традиционным нейролептикам
- Пациентам, назначению которым адекватных доз традиционных нейролептиков невозможно из-за побочных эффектов
- Пациентам с отсутствием комплайенса к антипсихотикам первой генерации

# Кому назначать антипсихотики первой генерации при шизофрении



- Пациентам при обострении в состоянии выраженного психомоторного возбуждения и нарушением поведения с использованием средств как глобального антипсихотического действия (хлорпромазин), так и избирательного (галоперидол)
- Пациентам обнаружившим терапевтическую резистентность к АБГ
- Пациентам с наличием выраженных нейроэндокринных расстройств в анамнезе при использовании АБГ

# **ФАКТОРЫ ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЫБОР ПСИХОТРОПНОГО ПРЕПАРАТА**

*Brit. Association of Psychopharmacology, 1993*

- **Эффективность;**
- **Выраженность побочных эффектов;**
- **Опасность передозировки;**
- **Цена.**

# Стоимость месячного курса терапии антипсихотиками (на примере данных аптечной сети Санкт-Петербурга)

Препарат	Суточная доза (мг) <i>[РЛС России, 2011]</i>		Стоимость курса (руб.)		Средняя стоимость курса (руб.)
	Минимальная	Максимальная	Минимальная	Максимальная	
<b>Первая генерация (конвенциональные антипсихотики)</b>					
Аминазин 25 мг	25	600	106	2553	1330
Аминазин 50 мг	25	600	71	1720	1792
Трифтазин 5 мг	15	20	53	71	62
Галоперидол 5 мг	10	15	70	105	88
Хлорпротиксен 50 мг	100	600	324	1948	1136
Флюанксол 1 мг	20	30	5420	8131	6776
Клопиксол 10 мг	10	50	260	1302	781
Эглонил 50 мг	600	1200	2150	4300	3225
<b>Вторая генерация (атипичные антипсихотики)</b>					
Лепонекс 25 мг	200	400	3091	6182	4636
Зипрекса 10 мг	5	20	2172	8691	5432
Сероквель 100 мг	150	750	2135	10678	6407
Рисполепт 4 мг	4	6	4278	6417	5348
Инвега 6 мг	3	12	3448	13792	8620
Сердолект 12 мг	12	20	5953	9922	7938
Абилифай 10 мг	10	30	7677	23032,8	15355



*«Вечная загадка не та  
у которой вообще нет разгадки,*

*а та,  
у которой разгадка  
каждый день новая»*

**Станислав Ежи Лец**