

LES NEUROLEPTIQUES

Plan du cours :

- I- Introduction
- II- Classification des neuroleptiques
 - 1- Classification selon la structure chimique
 - 2- Classification selon l'effet clinique
 - 3- Classification selon l'effet neurochimique
(pharmacologique)
- III- Toxicocinétique
- IV- Symptomatologie des intoxications
- V- Traitement des intoxications
- VI- Toxicologie analytique

I- INTRODUCTION :

Dans la catégorie des médicaments psychotropes les neuroleptiques appartiennent selon la classification de DELAY et DENKER au groupe des psycholeptiques : leur action principale s'exerce sur les fonctions psychomotrices et sur les troubles des psychoses. Depuis la mise sur le marché du premier d'entre eux , la CHLORPROMAZINE (largactil), en 1952, la série des neuroleptiques s'est considérablement enrichie dans plusieurs famille chimiques.

En 1957, Delay et Deniker donnent aux neuroleptiques une définition en cinq points qui reste encore valable :

- **Création d'un état d'indifférence psychomotrice.**
- **Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation.**
- **Réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques.**
- **Production de symptômes extrapyramidaux et végétatifs.**
- **Effets sous-corticaux prédominants.**

La survenue d'effets secondaires neurologiques faisait partie de la définition du terme de neuroleptique proposée par Delay et Deniker. Ces effets secondaires sont fréquents et gênants, compromettant de ce fait l'observance médicamenteuse.

Dans les années 1990, une nouvelle génération de neuroleptiques a été mise à la disposition des psychiatres. Ces médicaments allient une efficacité notable sur les symptômes psychotiques à une meilleure tolérance, en particulier neurologique.

Étant donné que les effets neurologiques faisaient partie de la définition du terme neuroleptique, on considère ces produits comme des neuroleptiques atypiques.



II- CLASSIFICATION DES NEUROLEPTIQUES:

1- Classification selon la structure chimique :

La classification la plus commune est chimique. Elle permet de distinguer plusieurs classes de neuroleptiques. Ces médicaments ont tous une structure complexe, associant plusieurs cycles à des chaînes de différentes natures.

1.1 Neuroleptiques de première génération (ou classiques):

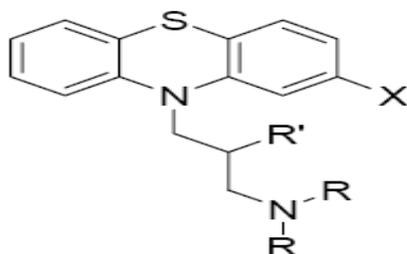
Il existe quatre principales classes de neuroleptiques de première génération :

- **Phénothiazines** (ex : chlorpromazine, lévomépromazine)
- **Thioxanthènes** (ex : flupentixol, zuclopenthixol)
- **Butyrophénones** (ex : halopéridol, dropéridol)
- **Benzamides:**
Amisulpride SOLIAN
Sulpiride DOGMATIL, SYNÉDIL, AIGLONYL
Sultopride BARNÉTIL
Tiapride TIAPRIDAL

a- Les phénothiazines :

La structure de base est le noyau phénothiazinique toujours substitué en position méta de l'atome d'azote et porteur d'une chaîne à 3 carbones (substituée ou non) terminée par une fonction amine tertiaire.

Du point de vue de la DCI, tous les composés se terminent par le suffixe **-azine**.



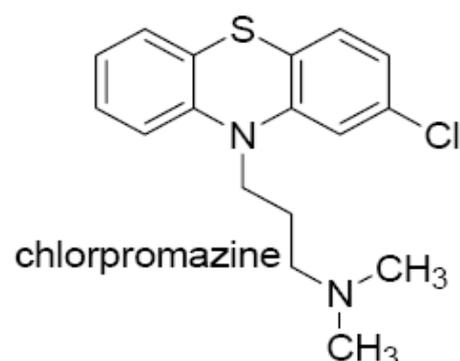
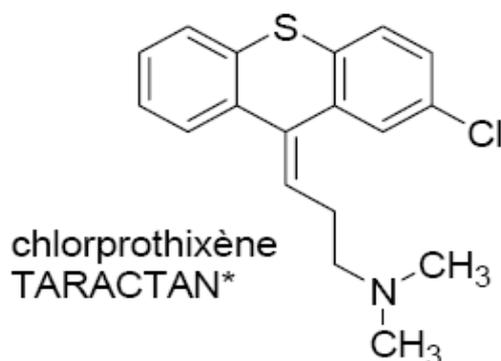
Sur la chaîne latérale, R' peut être différent de H. **Lorsque R' est un hydrogène, les produits ont une bonne activité neuroleptique. Si un groupe méthyle est présent, l'activité est variable et fréquemment l'activité antihistaminique et antiprurigineuse augmente.**

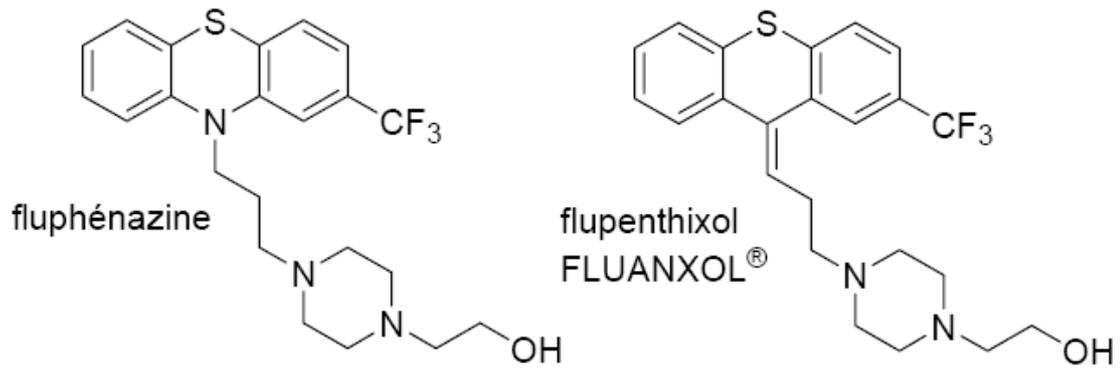
Phénothiazines aliphatiques	
chlorpromazine	Largactil ^o
lévomépromazine	Nozinan ^o
acépromazine	Plégicil ^o
cyamémazine	Tercian ^o
Phénothiazines pipérazinées	
fluphénazine	Moditen, Modécate ^o
trifluopérazine	Terfluzine ^o
thiopropérazine	Majeptil ^o
prochlorpérazine	Témentil ^o
thiéthylpérazine	Torecan ^o
perphénazine	Trilifan ^o
Phénothiazines pipéridinées	
pipotiazine	Piportil ^o
thioridazine	Melleril ^o
périciazine	Neuleptil ^o

Tableau I : Classification des phénothiazines neuroleptiques

b- Les thioxanthènes :

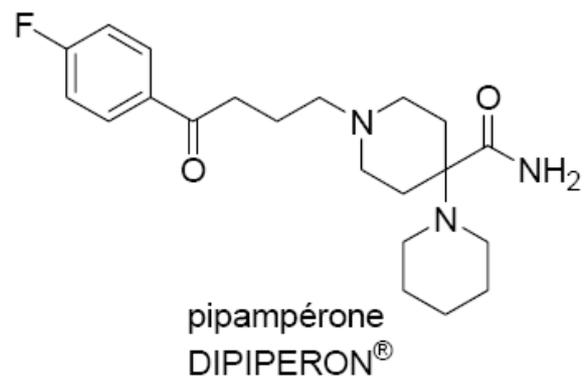
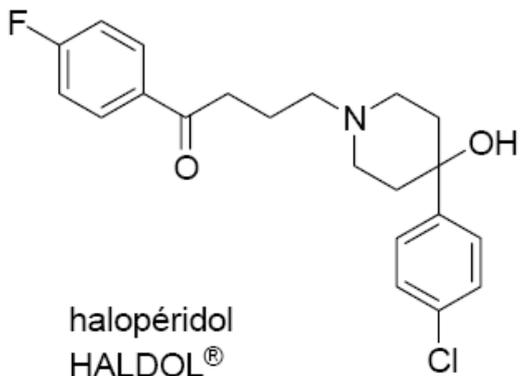
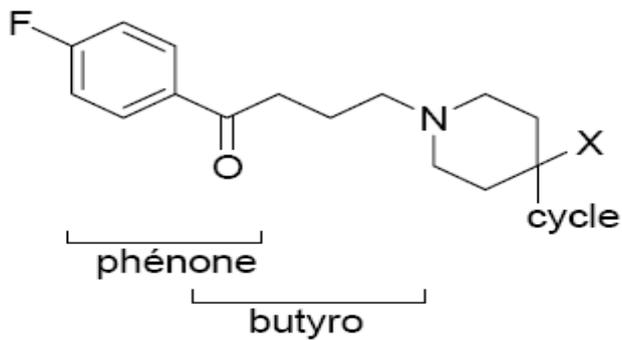
Les thioxanthènes sont des analogues structuraux des phénothiazines dans lesquelles on a remplacé l'azote par un carbone.





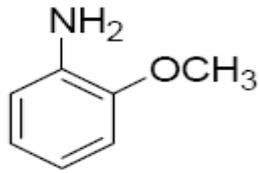
c- Les butyrophénones :

Ces composés sont des cétones α -aromatiques (-phénones) dont la chaîne latérale comporte 4 carbones :

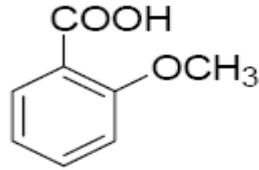


d- Les benzamides (ou Anisidines) :

Ils dérivent de l'anisidine ou de l'acide orthoanisidique :

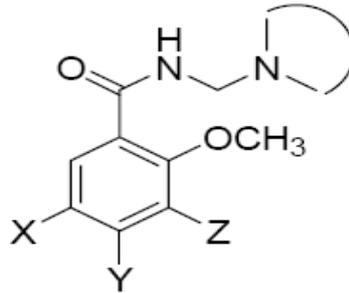


anisidine

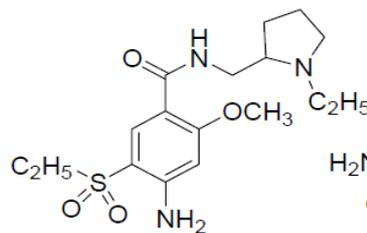


acide ortho-anisidique

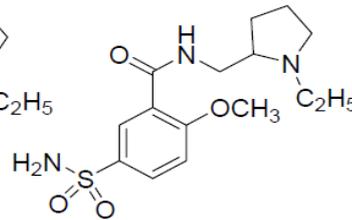
La structure générale de ces composés est la suivante :



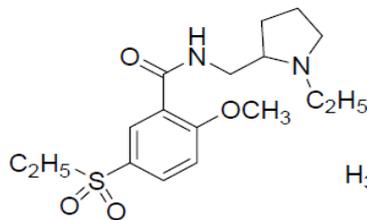
Actuellement 4 produits sont utilisés comme neuroleptiques :



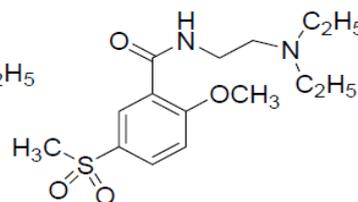
amisulpride
SOLIAN®



sulpiride
AIGLONYL Ge®
DOGMATIL Ge®
SYNEDIL FORT Ge®
SYNEDIL Ge®



sultopride
BARNETIL®



tiapride
EQUILIBRIUM®
TIAPRIDAL®

Le sultopride est moins lipophile que les autres composés, ce qui limite sa pénétration au niveau central et explique sa faible activité.

1.2 Neuroleptiques de seconde génération (ou atypiques):

- *Dibenzodiazépines* (Clozapine, Olanzapine et Quétiapine)
- *Benzisoxazoles* (Risperidone et Sertindole)
- *Quinolinones* (Aripiprazole)

Définition:

Antagonistes à la fois sérotoninergiques et dopaminergiques (bonne tolérance et leur efficacité sur les symptômes négatifs et aussi positifs de la Schizophrénie)

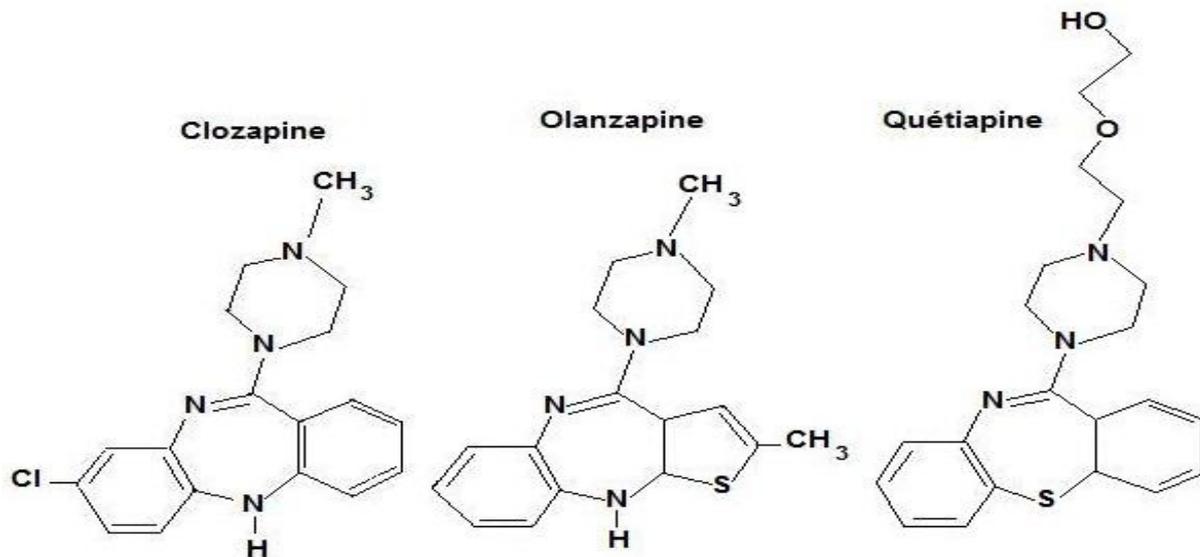
5 critères cliniques permettent de les définir :

- 1- Faible incidence d'effets extrapyramidaux
- 2- Faible incidence d'effets endocriniens
- 3- Bonne tolérance hématologique
- 4- Intérêt clinique dans les formes déficitaires de la schizophrénie
- 5- Intérêt clinique dans les formes dites résistantes de la schizophrénie.

a- Les dibenzodiazépines :

Possèdent une structure tricyclique proche de celle des phénothiazines : noyau heptagonal accolé à deux cycles benzéniques et une chaîne plus ou moins longue attachée au noyau heptagonal.

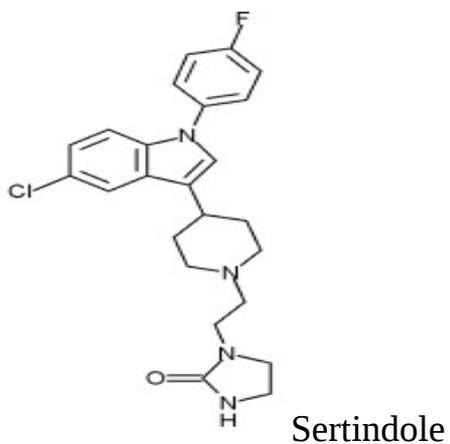
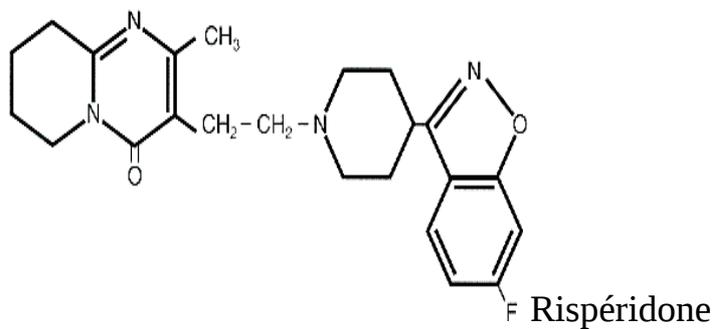
Trois substances commercialisées: Clozapine (Leponex[®]), Olanzapine (Zyprexa[®]), Quétiapine (Séroquel[®]).



b- Les benzisoxazoles :

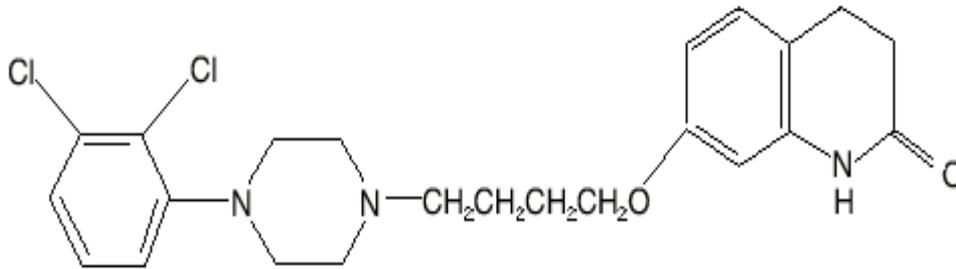
Elles possèdent une structure bicyclique. Elles sont apparentées aux butyrophénones et en particulier au Dropéridol.

Deux substances commercialisées : Rispéridone (Risperdal®) et Sertindole (Serdolect®).



- Les quinolinones :

Un médicament appartenant à la classe des Quinolinones (l'Aripiprazole), proche de celle des Diphénylbutylpipérazines, vient d'être commercialisé. Certains le considèrent comme un neuroleptique de troisième génération, contrairement aux autres neuroleptiques l'aripiprazole est un agoniste partiel des récepteurs D₂.



d- La Ziprasidone est une benzothiazolylpipérazine (structure bicyclique) ; elle n'est apparentée à aucune structure chimique neuroleptique connue.

2- Classification selon l'effet clinique :

Ce type de classification ne peut être compris qu'après avoir brièvement rappelé la chronologie d'apparition et de développement de l'effet antipsychotique. Cette chronologie peut être scindée en :

Effet sédatif ou stimulant,

Effet antipsychotique, réducteur (ou incisif),

Effet désinhibiteur proprement dit étant entendu que l'effet stimulant et l'effet désinhibiteur ne s'observent que dans certaines conditions de prescription (choix du dérivé ou de sa posologie).

- Il est très difficile de proposer une classification clinique claire des neuroleptiques. Initialement, les NL ont été classés en fonction de deux de leurs propriétés en opposant les NL les plus "**sédatifs**" aux plus "**incisifs**".

Ultérieurement, les propriétés **incisives** ont été subdivisées en propriétés **antiproductives** (ou antipsychotiques) et en propriétés **antidéficitaires** (ou désinhibitrices)

- Suivant la posologie utilisée, une même molécule peut montrer des effets thérapeutiques différents et donc appartenir à deux des trois catégories suivantes :

a) neuroleptiques sédatifs

- Efficaces surtout sur l'angoisse et l'agitation
- Effets indésirables surtout de type neurovégétatif
- Exemples : Lévomépromazine (NOZINAN) Cyamémazine (TERCIAN) Thioridazine (MELLERIL) : **arrêt de commercialisation**

b) neuroleptiques antiproductifs

- Efficaces surtout sur les hallucinations et les délires
- Effets indésirables surtout de type neurologique
- Exemples : Halopéridol (HALDOL) Pipotiazine (PIPORTIL) Fluphénazine (MODITEN)

c) neuroleptiques désinhibiteurs

Il limite l'apragmatisme et l'athymormie souvent rencontrés dans les psychoses chroniques. Cet effet, plus difficile à obtenir que le précédent, survient seulement pour certains neuroleptiques, à posologie généralement plus faible que l'effet précédent.

- Efficaces, à faible dose, sur les symptômes déficitaires
- Exemples : Sulpiride (DOGMATIL) Amisulpride (SOLIAN) Pipotiazine (PIPORTIL)

d) NL typiques et NL atypiques

Pendant plusieurs années, tous les NL commercialisés présentaient le même spectre d'effets indésirables, incluant en particulier toujours des effets neurologiques extra-pyramidaux. Puis au milieu des années 60 sont apparus le sulpiride, et surtout, la clozapine, molécules antipsychotiques possédant pas ou peu d'effets neurologiques. On qualifie ces neuroleptiques du terme de NL atypiques, une sous-classe qui est de plus en plus utilisée et qui comporte actuellement en France le sulpiride, l'amisulpride, la rispéridone, la clozapine, l'olanzapine et l'aripiprazole. Non seulement ces NL atypiques sont mieux supportés au plan neurologique, mais ils ont aussi une efficacité meilleure et plus large que les NL typiques sur les symptômes déficitaires, ainsi que sur les troubles cognitifs et dépressifs associés.

3-Classification selon l'effet pharmacologique:

Les neuroleptiques sont tous des antagonistes des récepteurs dopaminergiques actifs au niveau du SNC. Ils agissent en bloquant à la fois :

- Les récepteurs D2 avec une forte affinité (blocage qui est le support principal de l'activité antipsychotique de tous les neuroleptiques),
- Et de façon beaucoup moins importante les récepteurs D1 et D4, dont les effets physiologiques et pharmacologiques du blocage sont mal établis.

À côté de l'effet sur les récepteurs dopaminergiques, responsable à la fois des propriétés thérapeutiques et de certains effets indésirables, chaque neuroleptique possède un profil d'action spécifique sur certains autres récepteurs cérébraux :

- Sur des récepteurs de la sérotonine ;
- Sur des récepteurs de l'acétylcholine ;
- Sur des récepteurs de la noradrénaline ;
- Sur des récepteurs de l'histamine.

Ces actions sont à l'origine des effets secondaires communs à tous les antipsychotiques (effets sédatifs, effets endocriniens, action anti-émétique, effets extrapyramidaux, dyskinésies). L'hypotension orthostatique et les effets anticholinergiques sont très marqués avec les phénothiazines.

Les neuroleptiques atypiques semblent avoir comme intérêt la limitation des effets secondaires notamment neurologiques et une activité antidéficitaire plus marquée.

a) PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DES NL CHEZ L'HOMME

Propriétés recherchées :

Effet sédatif

- L'effet sédatif de certains NL à faible posologie est lié au blocage des récepteurs histaminergiques H1. Il survient sans blocage des récepteurs DAergiques donc sans les propriétés thérapeutiques ni les effets indésirables correspondants. Il s'installe dans l'heure qui suit la prise.

Effet antipsychotique (ou "antiproductif")

- Les NL réduisent un ensemble de symptômes dits "productifs" : délires, hallucinations, interprétations. Les produits-types de cette catégorie de NL sont la chlorpromazine (LARGACTIL) et l'halopéridol (HALDOL). Cet effet antipsychotique nécessite plusieurs semaines pour s'installer.

Effet "désinhibiteur" (ou "antidéficitaire")

- Cet effet survient, seulement pour certains NL, à une posologie plus faible que l'effet précédent. Il représente en fait une efficacité sur un ensemble de symptômes de type déficitaire : indifférence, perte de l'initiative et du contact, pauvreté des expressions, akinésie. Les produits de ce type sont la fluphénazine, la pipotiazine, la terfluzine, le pimozide et le sulpiride (surtout aux posologies correspondant aux formes retard). Cet effet demande souvent au moins 6 mois pour s'installer.

- Propriétés éventuellement utiles :

- + Action anti-émétique
- + Action hypothermisante.

III- TOXICOCINETIQUE :

CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES

- Bonne résorption per os (70 à 90%), mais pour certains NL, biodisponibilité réduite du fait d'un effet de 1er passage hépatique important (seulement 30 à 40% des doses de chlorpromazine (CPZ) et 65% de celles d'halopéridol atteignent la circulation systémique sous forme inchangée)

-Après injection intra-musculaire en solution aqueuse, résorption complète en 3h

- Fixation aux protéines plasmatiques élevée (> 90%)

- Les neuroleptiques les plus liposolubles se fixent également dans les tissus adipeux. Ils **passent la barrière foeto-placentaire ainsi que la barrière hémato-encéphalique** : leur taux dans le liquide céphalo-rachidien sont corrélés à la fraction libre du plasma.

- Excrétion dans le lait maternel

- Les NL font partie des médicaments à concentration tissulaire

- Métabolisme hépatique prédominant ; certains NL ont de nombreux métabolites parmi lesquels plusieurs sont pharmacologiquement actifs (CPZ, thioridazine).

- La demi-vie plasmatique de la plupart des NL est de 15 h à 30 h.

- Elimination rénale des métabolites

La caractéristique essentielle de la fixation tissulaire des neuroleptiques est sa très grande stabilité. Elle se réalise avec une très grande affinité, ce qui se traduit par un stockage prolongé du médicament dans les tissus. Il n'est pas rare de **retrouver des traces de médicaments dans les urines plusieurs semaines après administration d'une seule dose** : dans certains cas, pour la **chlorpromazine** on a signalé la présence de ses métabolites dans les urines deux ans après l'arrêt du traitement.

Certains neuroleptiques sont utilisés pour leur **action prolongée** pendant 3 à 6 semaines. La plupart résultent de l'estérification par un acide gras à longue chaîne d'un neuroleptique classique. Ces neuroleptiques sont administrés par voie IM et une hydrolyse de l'ester libère progressivement le neuroleptique lui-même. Les posologies équivalentes par rapport aux mêmes neuroleptiques non retardés sont plus faibles.

Les avantages les plus évidents sont la simplification des modalités au long cours et la certitude de l'observance du traitement.

Transformation métabolique :

Le métabolisme des neuroleptiques varie quantitativement et qualitativement selon l'espèce, le sexe, l'âge, l'individu et le contexte de l'administration (associations thérapeutiques, pathologies intercurrentes...).

Les neuroleptiques sont des molécules basiques, liposolubles, ne pouvant être éliminées telles quelles dans les urines. Leur métabolisme livre des métabolites hydrosolubles, non liés aux protéines plasmatiques, pouvant être rapidement éliminés par le rein.

La plupart des neuroleptiques subissent une **dégradation hépatique avec un effet de premier passage hépatique important** pour les substances administrées par voie orale. Néanmoins, certaines réactions enzymatiques extra hépatiques (paroi intestinale) expliquent la faible biodisponibilité de certains produits (fluphénazine...) et la moindre efficacité, en règle générale, de la voie orale comparée à la voie parentérale.

Les biotransformations se déroulent dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes. Elles comprennent des réactions d'hydroxylation (aromatiques, acycliques et alicycliques), de sulfoxydation, de désalkylation, de désamination, d'oxydation, de conjugaison...

Plusieurs voies de dégradation peuvent concerner une seule molécule, d'où une multitude de métabolites dont certains seulement conservent une certaine efficacité ; d'autres étant à l'origine d'effets indésirables adrénolytiques ou anticholinergiques.

Par ailleurs, après un certain temps d'administration, peut apparaître une auto-induction enzymatique expliquant la diminution de l'activité thérapeutique.

Enfin, les neuroleptiques peuvent subir **un cycle entéro-hépatique**, en raison de l'émonctoire biliaire de la molécule mère et/ou de ses catabolites.

Toute altération de la fonction hépatique modifie le catabolisme, notamment l'induction ou l'inhibition enzymatique par des médicaments associés.

- Les métabolites des phénothiazines sont actifs, quoique de façon inférieure aux molécules mères.
 - Le métabolite principal de l'halopéridol est l'hydroxyhalopéridol, dont les effets cliniques sont inférieurs à ceux de la molécule mère.
 - Les métabolites des thioxanthènes sont peu actifs.
 - Les benzamides sont peu métabolisées et leurs métabolites inactifs.
 - Les métabolites des dibenzodiazépines ont une incidence thérapeutique faible.
 - Certains métabolites des benzisoxazoles sont actifs : le métabolite de la rispéridone est la 9-hydroxyrispéridone qui possède des propriétés pharmacologiques proches de celles de la rispéridone, c'est la raison pour laquelle un polymorphisme enzymatique concernant le métabolisme enzymatique hépatique de la rispéridone a peu de conséquences cliniques.
- Par contre, les métabolites du sertindole sont inactifs.

Elimination :

Les neuroleptiques sont essentiellement éliminés par voie rénale et accessoirement par voie biliaire et sont retrouvés en faible quantité dans les fèces.

IV- SYMPTOMATOLOGIE DES INTOXICATIONS :

1- Intoxications aiguës par les neuroleptiques classiques :

° Symptomatologie :

- **Système nerveux central:** sédation, coma (surtout phénothiazines) ou excitation, hyperactivité, hyperréflexie, délires, convulsions (surtout thioxanthènes et halopéridol).

- **Système cardiovasculaire:** hypotension orthostatique, plus rarement

hypertonie passagère (ex. chlorpromazine, halopéridol, trifluopérazine), arythmies cardiaques (troubles de la conduction, tachycardies ventriculaires, surtout chez les phénothiazines du type thioridazine), choc.

- **Réactions extrapyramidales:** peuvent apparaître déjà à partir de doses thérapeutiques. Dans les intoxications aiguës, on voit en premier lieu des dyskinésies paroxysmales dans la région de la tête et du cou (surtout avec les phénothiazines et les butyrophénones).

- **Appareil respiratoire:** Une dépression respiratoire grave ne survient pratiquement que dans les intoxications combinées avec des sédatifs/hypnotiques.

- **Autres symptômes:** hypothermie, symptômes anticholinergiques périphériques (sécheresse de la bouche, mydriase, peau rubéfiée, tachycardie, iléus, rétention urinaire).

2- Intoxications aiguës par les neuroleptiques atypiques :

La plupart des décès entraînés par une intoxication aiguë par un neuroleptique atypique chez des patients antérieurement exposés proviennent d'une décompensation cardiaque ou d'une pneumopathie d'inhalation.

Chez les sujets non précédemment exposés, les symptômes observés et les doses responsables sont très variables d'une molécule à l'autre. De plus, on retrouve une très grande variabilité inter- et intra-individuelles.

	Doses toxiques	Signes décrits
Clozapine	400 mg à 2g (adulte) 50 à 100 mg (enfant)	Altération de la conscience, sédation, coma, tachycardie, hypotension, arythmie ventriculaire, hypersalivation. Phénomènes inflammatoires et/ou pseudo-infectieux.
Olanzapine	40 à 1000 mg	Fluctuations imprévisibles entre dépression du SNC et agitation. Détresse respiratoire.
Rispéridone	20 à 300 mg	Sédation, symptômes extrapyramidaux, tachycardie et hypotension, allongement du QT, torsades de pointes.

3- Syndrome malin des neuroleptiques :

Les intoxications chroniques ne sont que des traductions importantes des effets secondaires. Le syndrome malin doit être cependant isolé de celles-ci.

Ce syndrome survient en général dans les premières semaines du traitement par les neuroleptiques, parfois indépendamment de la dose. Il semble plus fréquent avec l'halopéridol et les neuroleptiques retard.

Les signes cliniques évocateurs sont : hyperthermie (38,5° à 42°C), sueurs abondantes, déshydratation avec possibilité d'anurie, tachycardie, polypnée, raideur extrapyramidale marquée, trismus, douleurs diffuses. Les troubles de la conscience sont constants avec au minimum une confusion.

Sur le plan biologique, il est noté des signes de déshydratation, de rhabdomyolyse, d'insuffisance rénale (due aux 2 phénomènes précédents), acidose métabolique secondaire à la rhabdomyolyse et à l'insuffisance rénale.

V- TRAITEMENT DES INTOXICATIONS :

Le traitement doit être conduit en milieu hospitalier et toute association médicamenteuse doit être systématiquement recherchée. Il consiste en :

- L'administration précoce de charbon activé, le lavage gastrique (après intubation si le patient est inconscient) devant être discuté en fonction du rapport bénéfique/risques du geste.
- La surveillance des fonctions cardiaque, respiratoire et de la température.
- Le traitement symptomatique des éventuels troubles du rythme et de la conduction, des troubles tensionnels, des convulsions et du collapsus.

Il n'existe pas d'antidote. La surveillance doit être prolongée en cas de possible toxicité retardée ou prolongée (clozapine).

La prise en charge du syndrome malin est essentiellement symptomatique : Hospitalisation, réhydratation, refroidissement externe, antibiothérapie préventive à visée pulmonaire, sédation par le diazépam ou le chlorazépate, analgésie par le paracétamol le plus souvent.

Le dantrolène, myorelaxant à action directe, est utilisé contre la rigidité extrapyramidale (et l'hyperthermie).

La bromocriptine peut être prescrite pour son action dopaminergique.

VI- TOXICOLOGIE ANALYTIQUE :

Les neuroleptiques et leurs métabolites peuvent être recherchés dans différents milieux biologiques. Sang (plasma ou sang total), urine, LCR, tissus, fèces, Ils sont extractibles par des solvants organiques en milieu alcalin.

1- Identification rapide :

Surtout urine, LG ou contenu stomacal

Phénothiazines sont recherchés directement sur 1ml d'urine, par coloration rose violet-bleu qu'ils fournissent en présence du réactif FORREST.

Réaction à la benzoparaquinone après extraction

2-Procédés sélectifs d'identifications et de dosage :

-CCM :

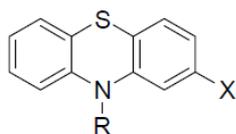
Les extraits obtenus après extraction par solvants à partir de milieux biologiques peuvent être soumis à une séparation par CCM de gel de silice. Ensuite les plaques ccm vont migrés dans un solvant et après élimination du solvant , l'examen de la plaque sous UV 254nm fait apparaitre des spots correspondant à une molécule phénothiazine ou autres

La révélation de la plaque ce fait avec des réactifs comme Forrest , iodoplatinate dilué.

CPG et CPG-MS qualitative et quantitative

HPLC UV ou DAD ou LC MS MS qualitative et quantitative

Phénothiazines à action immédiate :

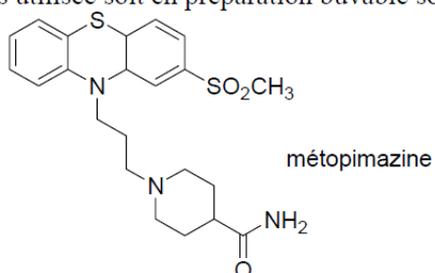


DCI	Spécialité	X	Chaîne latérale
Chlorpromazine	LARGACTIL [®]	Cl	
Thioridazine	MELLERIL [®]	SCH ₃	
Fluphénazine	MODITEN [®]	CF ₃	
Propériciazine	NEULEPTIL [®]	CN	
Lévomépromazine	NOZINAN [®]	OCH ₃	
Pipotiazine	PIPORTIL [®]	SO ₂ N(CH ₃) ₂	
Cyamémazine	TERCIAN [®]	CN	

Phénothiazines à action prolongée :

DCI	spécialité	ester
Fluphénazone décanoate	MODECATE [®]	
Fluphénazone oénoanthate	MODITEN à action prolongée [®]	
Pipotiazine palmitate	PIPORTAL L4 [®]	
Perphénazine énanthate	TRILIFAN Retard [®]	

Il faut noter que la métopimazine est une phénothiazine anti-émétique utilisée contre les nausées et les vomissements utilisée soit en préparation buvable soit en solution injectable :



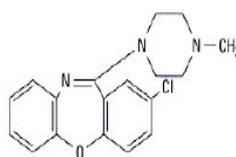
'Nouveaux' antipsychotiques

Benzisoxazole

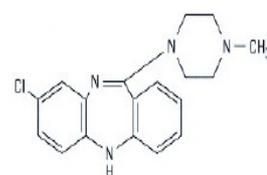
- Risperidone
- Sertindole

Dibenzoazépine

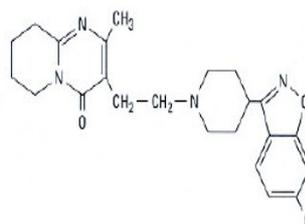
- Loxapine
- Clozapine
- Olanzapine
- Quétiapine



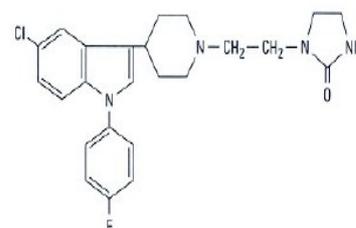
Loxapine



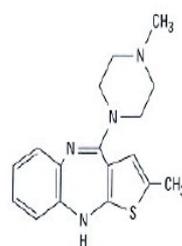
Clozapine



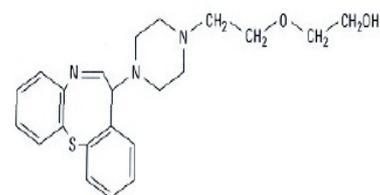
Risperidone



Sertindole



Olanzapine



Quétiapine