

24. Klein DC, Moore RY, Reppert SM. *Suprachiasmatic Nucleus: The Mind's Clock*. New York, NY: Oxford University Press, 1991.
25. Lader M. Pharmacotherapy of mood disorders and treatment discontinuation. *Drugs* 2007; 67: 1657–63.
26. Loo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT_{2C}-antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int J Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 239–47.
27. McClung CA. Circadian rhythms, the mesolimbic dopaminergic circuit, and drug addiction. *Scientific World Journal*. 2007; 7: 194–202.
28. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine2C receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 954–64.
29. Nemeroff CB. Evolutionary trends in the pharmacotherapeutic management of depression. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (Suppl): 3–15.
30. Olie JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT₁/MT₂ receptor agonist with 5-HT_{2C}-antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 661–73.
31. Strik JJ, Lousberg R, Cheriex EC, Honig A. One year cumulative incidence of depression following myocardial infarction and impact on cardiac outcome. *J Psychosomat Res* 2004; 56: 59–66.
32. Tessmer M. Agomelatine. *Med Monatsschr Pharm* 2009; 32 (8): 282–88.

Сведения об авторе:

Медведев Владимир Эрнестович – кафедра психосоматической патологии, РУДН. melcorcord@mail.ru

Современные классификации антипсихотических средств и их значение для клинической практики (современное состояние вопроса и его перспективы)

Д.С.Данилов

Клиника психиатрии им. С.С.Корсакова, кафедра психиатрии и медицинской психологии
ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»

Резюме

В статье обсуждаются современные принципы классификации антипсихотических средств, основанные на различии их химического строения, нейрохимического действия и клинических эффектов. На основании результатов собственного исследования дополняются данные о клинической классификации ряда атипичных нейролептиков. Обосновывается значение различных классификаций для индивидуального выбора терапии.

Ключевые слова: антипсихотические средства, классификация, химическое строение, нейрохимическое действие, клинические эффекты, выбор терапии.

Modern classification of antipsychotic drugs and its importance for clinical practise (current situation and its perspectives)

D.S.Danilov

The Korsakov Psychiatric Clinic, Department of Psychiatry and Medical Psychology of the Sechenov
1st Moscow State Medical University

Summary

Modern principles of classification of antipsychotic drugs, based on difference of its chemical structure, neuroleptical action and clinical effects are discussed in the article. Basing on results of research of my own, data on chemical classification of some atypic neuroleptics are added. The importance of various classifications for individual choice of therapy is specified.

Key words: antipsychotic drugs, classification, chemical structure, neuroleptic action, clinical effects, choice of therapy.

Арсенал нейролептиков, доступных для применения в настоящее время, насчитывает около пяти десятков различных средств. При всем многообразии все нейролептики обладают рядом свойств, сближающих их друг с другом. Их основное нейрохимическое действие проявляется блокадой рецепторов нейромедиаторных систем, ответственных за развитие психоза (преимущественно дофаминовая и серотониновая). Клинически это проявляется подавлением психотической симптоматики, развитием заторможенности, слаживанием эмоциональных реакций, уменьшением агрессивности, появлением двигательных расстройств. Однако для разных нейролептиков характерны особенности (а порой и резкие различия) нейрохимического и клинического действия. Они стали основной для создания целого ряда классификаций, которые являются ориентиром для вра-

чей при выборе оптимальной схемы лечения в условиях клинической практики. Освещению этого вопроса посвящена настоящая статья.

Первый принцип классификации нейролептиков основан на различии их химического строения (табл. 1). Такое деление более близко фармакологам, психиатры-практики знакомы с этой классификацией в меньшей степени, хотя она имеет большое практическое значение. Принадлежность к определенному химическому классу позволяет ориентироваться во всем многообразии антипсихотических средств из-за большого сходства фармакологических свойств представителей одной химической группы. Например, алифатические фенотиазины (хлорпромазин, левомепромазин, промазин) обладают слабой антипсихотической активностью¹, редко приводят к развитию неврологических расстройств, но вызы-

¹Правильнее говорить об относительной слабости антипсихотического эффекта алифатических фенотиазинов, поскольку она оценивается «по отношению» к другим группам нейролептиков. Первоначально их использование привело к прорыву в лечении психических расстройств и кардинально изменило состояние многих больных.

вают выраженное успокоение и сонливость. Напротив, бутирофеноны (галоперидол, трифлуоперидол) являются мощными антипсихотическими средствами с выраженным экстрапирамидным действием и довольно слабым седативным эффектом. Дибензазепины (клозапин, кветиапин) довольно редко вызывают неврологические расстройства и повышение уровня пролактина и обладают заметным седативным действием. Знание химического строения нейролептиков важно не только для прогнозирования индивидуальной эффективности и выраженности побочных эффектов, но и для оценки риска токсического действия и анализа фармакокинетики препарата. Производные фенотиазина, например, обладают выраженным местно-раздражающим действием (болезненность и инфильтрация в месте инъекций, повреждение интимы сосуда и тромбофлебиты при внутривенном введении). Они подвергаются метаболизму в гепатоцитах, что определяет существенное усиление эффекта «первого прохождения» через печень и возможное токсическое влияние на паренхиматозные органы при применении высоких доз. Многие из них в процессе распада преобразуются в активные метаболиты, которые сохраняются в плазме крови длительное время. Производные бутирофенона и бензамида оказывают меньшее воздействие на печень, большая их доля выводится с мочой в неизменном виде.

Несмотря на важность химической классификации нейролептиков, необходимо признать, что ее применение в практике имеет определенные ограничения. В не-

которых случаях клинические эффекты средств одной или близких групп значительно различаются. Например, группа производных бензамида включает нейролептики с заметным антипсихотическим эффектом (амисульпид) и средства, практически лишенные его (метоклопрамид²), препараты активирующего (сульпирид, амисульпир) и седативного (сультоприл) действия. Среди пиперидиновых производных фенотиазина есть нейролептики с выраженным влиянием на двигательные функции (пипотиазин) и очень слабым экстрапирамидным эффектом (тиоридазин). К дибензазепинам относится мощнейший нейролептик клозапин и средство умеренного антипсихотического действия кветиапин. Часто препараты, не имеющие какого-либо сходства в химическом строении, обладают весьма похожим спектром клинических эффектов. Производные бутирофенона (галоперидол) и пиперазиновые производные фенотиазина (флуфеназин) являются мощными антипсихотиками, обладают выраженным экстрапирамидным действием и на практике обычно взаимозаменяются. Алифатические фенотиазины (хлорпромазин) вызывают примерно такой же седативный и гипотензивный эффекты, как и дибензодиазепины (клозапин).

Классификацию, построенную на химическом принципе, можно считать устоявшейся только в отношении традиционных нейролептиков (различные классы фенотиазинов, тиоксанты, бутерофеноны и близкие к ним дифенилбутилпиперидины). Понимание психиатрами значения принадлежности к определенной химической

²Метоклопрамид с успехом используется в гастроэнтерологии в связи со способностью усиливать моторную функцию верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, подавлять тошноту и рвоту.

атипичный нейролептик **АЗАЛЕПТИН®** Clozapine**

Различные формы шизофрении

- Острые психозы
- Хроническое течение
- Ремиссии различной структуры
- Манифестация шизофрении
- Лекарственная резистентность
- Психомоторное возбуждение
- Негативные расстройства и когнитивные нарушения
- Поздние нейролептические дискинезии
- Риск суицида

Маниакальные состояния различной структуры при биполярном расстройстве

Ажитированная и тревожная **депрессия**, депрессия с бредом, риск суицида при биполярном расстройстве (в комбинации с антидепрессантами)

Нарушения поведения при психопатиях и олигофрениях

Психозы при болезни Паркинсона и хорее Гентингтона

Высокопотентный нейролептик с наиболее широким спектром действия

Высокая эффективность при лечении различных вариантов острой и хронической продуктивной симптоматики. Ослабляет негативные расстройства

Препарат выбора при манифестации шизофрении, терапевтической резистентности и поздней дискинезии

Показан детям старше 5 лет

Минимальный риск неврологических нарушений

Не вызывает гиперпролактинемии

Идеальное соотношение
эффективности/переносимость
цена/качество



Таблица 1. Основные химические классы нейролептиков

Производные фенотиазина:
алифатические: хлорпромазин (аминаzin), левомепромазин (тизерцин), промазин (пропазин), алимемазин (тералиджен)
пиперазиновые: трифлуоперазин (трифтазин), перфеназин (этаперазин), тиопроперазин (мажентил), флуфеназин (модитен), метофеназин (френолон), прохлорперазин (метеразин)
пиперидиновые: тиоридазин (сонапакс), перициазин (неулеptил), пипотиазин (пипортил)
Ди- и моноциклические производные пиперидина и пиперазина:
бутирофенон-пиперидины (бутирофеноны): галоперидол, трифлуоперидол (триседил), бенперидол, дроперидол, бромперидол, мельперон, пипамперон
дифенилбутил-пиперидины: пимозид (орап), пенфлюридол (семап), флуширилен (имап)
другие пиперидиновые: рисперидон (рисполепт), палиперидон (инвега), сертиндол (сердолект)
пиперазиновые: зипрасидон (зелдокс), арипипразол (абилифай)
Производные тиоксантиена:
алифатические: хлорпротиксен
пиперазиновые: флупентиксол (флюанксол), зуклопентиксол (клопиксол), тиотиксен
Производные бензамида:
сульпирид (эглонил), амисульпирид (солиан), левосульпирид, тиаприд, сультоприд (топрал)
Пиперазиновые производные дibenзодиазепина, тиенобензодиазепина, дibenзотиазепина и дibenзоксазепина (дibenзазепины):
клозапин (азалептин), оланzapин (зипрекса), кветиапин (сероквель), локсапин, азенапин
Производные индола:
дикарбин (карбидин), молиндон

Примечание. В скобках представлены наиболее распространенные торговые названия, зарегистрированные в России в настоящее время или в прошлом.

группе атипичных нейролептиков фактически отсутствует. Это связано с несколькими причинами. Часто химическая классификация атипичных нейролептиков настолько детализируется (при родстве химического строения), что каждая группа состоит всего лишь из одного представителя. Например, группу тиенобензодиазепинов представляет только оланzapин, дibenзотиазепинов – кветиапин, дibenзодиазепинов – клозапин, а дibenзоксазепинов – локсапин. Иногда химическая классификация атипичных нейролептиков, напротив, чрезмерно упрощается. Например, выделяются классы: фенотиазины, тиоксантиены и «прочие нейролептики» или «нейролептики различной структуры». В последнюю группу попадают оставшиеся типичные и все атипичные антипсихотические средства (галоперидол, рисперидон, оланzapин, кветиапин, клозапин и др.). Для обозначения одного и того же класса атипичных нейролептиков используются различные названия (хотя и аналогичные по содержанию), что значительно затрудняет восприятие их химической классификации. Например, рисперидон обозначается как «бензисокзазолы» или «бициклические производные». Сертиндол причисляется к «индолам» или «пиперазинам». В результате у психиатров нет единого понимания особенностей клинического действия представителей той или иной химической группы атипичных нейролептиков и различия между ними. Если бутирофеноны воспринимаются как нейролептики с выраженным антипсихотическим и экстрапирамидным действием, то термины «тиенобензодиазепины» (оланzapин) или «дигидрохинолины» (арипипразол) пока обозначают лишь сложное химическое строение, что затрудняет выбор терапии на практике. Для преодоления этой проблемы некоторые авторы предпринимают попытки группировки различных атипичных нейролептиков со схожими химической структурой и клиническими эффектами (см. табл. 1) [1].

Другой принцип классификации нейролептиков основан на особенностях нейрохимического механизма их действия, которое обусловливает развитие антипсихоти-

ческого эффекта. Традиционно его связывают с влиянием на дофаминергическую систему (блокада дофаминовых, особенно D₂-рецепторов в коре и лимбической системе). Обычно степень связывания нейролептиков с дофаминовыми рецепторами коррелирует с выраженностю силы их антипсихотического эффекта. Однако это правило не является абсолютным. Например, клозапин (наиболее мощный нейролептик) является слабым антагонистом D₂-рецепторов, а некоторые из мощных антагонистов (амисульпирид, хлорпромазин) обладают умеренной или слабой антипсихотической активностью. На этом основании родилось представление о многокомпонентном механизме антипсихотического эффекта, развитие которого, предположительно, связано со способностью нейролептиков блокировать рецепторы не только дофаминовой, но и других нейромедиаторных систем, прежде всего серотониновой³. Появилось представление о так называемых дофамин-серотониновых антагонистах. Большинство авторов проводят параллель между дофамин-серотониновыми антагонистами и атипичными нейролептиками, используя эти понятия в качестве синонимов. Однако многие традиционные нейролептики обладают схожим профилем биохимической активности (хлорпромазин, пипамперон), а некоторые атипичные антипсихотические средства избирательно блокируют только дофаминовые рецепторы, и их «атипичность» (низкий риск неврологических нарушений) связана с незначительным влиянием на нигростриальную систему (сульпирид, амисульпирид). Отдельного обсуждения заслуживает механизм действия клозапина. Спектр его нейрохимической активности вызывает большой интерес у исследователей, поскольку этот нейролептик обладает наиболее выраженным антипсихотическим эффектом. Это свойство пытаются объяснить не только определенным соотношением его аффинитета к D₂- и 5HT₂-рецепторам, но и антагонизмом к другим подтипу дофаминовых и серотониновых рецепторов. На этом основании было высказано мнение о возможности выделе-

³Некоторые нейролептики стимулируют серотониновые 5-HT_{1A}-рецепторы. Этот эффект, так же как блокада других типов 5-HT-рецепторов, приводит к угнетению активности серотонинергической системы.

Таблица 2. Клинико-нейрохимическая классификация нейролептиков, основанная на различии соотношения их аффинитета к разным рецепторам

Группы и особенности нейрохимического действия	Представители	Клинические эффекты
1. Избирательные блокаторы дофаминовых рецепторов	Галоперидол, пимозид, сульпирид, амисульприд	Выраженное антипсихотическое действие. Ослабление эмоционально-воловых нарушений в структуре дефекта (в небольших дозах). Высокий риск экстрапирамидных и эндокринных расстройств
2. Активные блокаторы дофаминовых рецепторов и одновременно слабые или умеренные блокаторы серотониновых и α_1 -норадреналиновых рецепторов	Перфеназин, флуфеназин, зуклопентиксол, флупентиксол	Спектр эффектов схож с 1-й группой. Умеренный риск гипотензии
3. Неизбирательные блокаторы основных рецепторов головного мозга и вегетативной нервной системы	Хлорпромазин, левомепромазин, тиоридазин, хлорпротиксен	Выраженное седативное действие при относительной слабости антипсихотического эффекта. Низкий риск неврологических расстройств. Высокий риск вегетативных побочных эффектов (гипотензия, запоры, сухость во рту и др.)
4. Сбалансированные блокаторы дофаминовых и серотониновых рецепторов при умеренной активности в отношении α_1 -норадреналиновых рецепторов	Рисперидон, зипрасидон, сертindол	Отчетливое антипсихотическое и антинегативное действие. Умеренный риск сердечно-сосудистых нарушений. Низкий риск неврологических и эндокринных нарушений
5. Преимущественно блокаторы серотониновых, а не дофаминовых рецепторов с недифференцированным влиянием на рецепторы других нейромедиаторных систем	Клозапин, оланzapин, кветиапин	Выраженное или умеренное антипсихотическое действие. Высокий риск гипотензии и лекарственной седации. Низкий риск неврологических и эндокринных расстройств

ния групп нейролептиков, избирательно блокирующих D_1 , D_4 , 5 HT_{1C} и 5 HT_3 -рецепторы [2]. Однако такое деление пока имеет только научное, но не практическое значение. Недавно была создана новая группа антипсихотических средств, обозначаемая как «частичные агонисты дофаминовых рецепторов». Пока в нее входит только один нейролептик – арипипразол⁴, хотя не исключена возможность ее расширения за счет проходящего клинические испытания бифепрунокса (Bifeprunox) и синтеза новых средств. Отличие частичных агонистов дофаминовых рецепторов от других нейролептиков заключается в том, что при избытке дофамина они блокируют дофаминовые рецепторы, ослабляя проявления психоза, а при его дефиците (в мезокортикальной системе) стимулируют их, что проявляется ослаблением апатико-абулической симптоматики. При неизмененном уровне дофамина (нигростриальная система, гипофиз) частичные агонисты не проявляют своей активности, поэтому риск неврологических и эндокринных расстройств при их приеме очень низок. Перечисленные особенности позволяют ряду психиатров рассматривать частичные агонисты дофаминовых рецепторов в качестве «нейролептиков III поколения» в противовес типичным (I поколение) и другим атипичным (II поколение) антипсихотическим средствам [3].

Наряду с влиянием на дофаминовые и серотониновые рецепторы многие нейролептики блокируют рецепторы других медиаторных систем головного мозга и вегетативной нервной системы. Например, блокада M-холинорецепторов (холинолитическое действие), α_1 -адренорецепторов (адренолитическое действие) и H₁-гистаминовых рецепторов (антигистаминное действие) отвечает за развитие седативного эффекта, проявляющегося в первые дни лечения задолго до ослабления основных проявлений психоза. Одновременно блокада этих рецепторов приводит к развитию гипотензии. На этом основании выделяются нейролептики с M-холинолитическим, α -адренолитическим и другими видами активности. Однако такая их классификация не может рассматриваться в качестве основной.

Отдельного внимания заслуживают нейрохимические классификации, в которых нейролептики разделяются на группы на основании соотношения их аффинитета к различным типам рецепторов (табл. 2) [4]. Они имеют боль-

шое значение для практики, поскольку позволяют прогнозировать эффективность и переносимость той или иной группы антипсихотических средств и на этом основании проводить дифференцированный выбор терапии. Однако эти классификации также не лишены недостатков. При схожести профилей биохимической активности с клиническими позиций вряд ли правомерно отнесение к одной группе сульпирида и галоперидола (различие силы антипсихотического эффекта и риска экстрапирамидных расстройств) или клозапина и кветиапина (резкое различие силы антипсихотического эффекта).

Для специалистов-практиков основное значение имеют классификации, основанные на различии клинических эффектов нейролептиков: выраженность общего антипсихотического (инцизивного) действия, широта психотропной активности и ее спектры, профиль побочных эффектов. Эти классификации значительно облегчают индивидуальный выбор терапии на практике, поскольку позволяют соотнести особенности клинического действия различных антипсихотических средств с особенностями состояния больного.

Традиционным является деление нейролептиков на высокопотентные и низкопотентные. Оно основано на различии силы их общего антипсихотического действия, проявляющегося способностью ослаблять проявления психоза (продуктивной симптоматики) и предотвращать прогрессирование шизофренического процесса, в том числе дефицитарных расстройств. Это деление имеет важное практическое значение. При активно текущих формах шизофрении с заметной прогредиентностью (острые психозы, непрерывное течение с выраженной прогредиентностью) рекомендуется использовать наиболее мощные антипсихотические средства (клозапин, галоперидол, трифлуoperидол, флуфеназин, пимозид и др.). При невысокой активности эндогенного процесса (вязлое течение, ремиссия, варианты дефекта с преобладанием апатико-абулических расстройств различной тяжести) допускается применение нейролептиков меньшей мощности (перфеназин, перициазин, флупентиксол, сульпирид и др.). Правомерность разделения нейролептиков на высокопотентные и низкопотентные была подтверждена недавно результатами исследований, методика проведения которых соответствовала принципам доказательной медицины. Они показали, что эффективность

⁴Термин «частичные агонисты дофаминовых рецепторов» довольно условен. Арипипразол одновременно является сильным антигонистом 5-HT_{2A} и агонистом 5-HT_{1A} серотониновых рецепторов.

нейролептиков низкой мощности (хлорпромазин) даже в случае применения их высоких доз заметно ниже, чем высокопотентных (галоперидол) [5, 6]. Безусловно, представленная классификация несколько условна. Четкое отнесение нейролептика к средствам высокой или низкой мощности не всегда возможно. Например, трифлуоперазин традиционно рассматривался как средство с выраженным инцизивным действием. Это утверждение вполне справедливо при проведении сравнения с нейролептиками невысокой мощности (алифатические или пиперидиновые фенотиазины). Однако по сравнению с клозапином или бутирофенонами трифлуоперазин обладает довольно умеренной антипсихотической активностью.

Ранее в исследованиях, ставших теперь уже классическими, было выявлено различие нейролептиков в способности ослаблять продуктивные расстройства в рамках различных симптомокомплексов (избирательное или специфическое антипсихотическое действие). Эти данные легли в основу представления об их синдромальной специфичности действия. Выделяются нейролептики преимущественно с антигаллюцинаторной, антибредовой, антиманиакальной, антикататонической, антифобической и другими видами активности. На этом основании, например, галоперидол рекомендуется применять при синдроме психического автоматизма, тиопроперазин – при кататонии и гебефении, перфеназин – при вербальном галлюцинозе, перициазин – при нарушениях поведения, прохлорперазин – при паранойяльном бреде. Эти рекомендации не исключают возможности улучшения состояния больных при назначении других нейролептиков, но указывают на высокую вероятность положительной динамики при применении перечисленных средств. Отдельно выделяются нейролептики с седативным эффектом (седативные нейролептики: клозапин, хлорпромазин, левомепромазин, тиоридазин, хлорпротиксен, зуклопентиксол и др.) и активирующими действием в виде ослабления апатико-абулической симптоматики (активирующие или дезингибирующие нейролептики: галоперидол, пимозид, флуспентиксол, сульпирид и др.). Одновременно нейролептики разделяются на средства широкого спектра действия, эффективные при продуктивных расстройствах различных регистров (галоперидол, трифлуоперидол, трифлуоперазин, хлорпромазин, левомепромазин и др.), и узкого спектра действия, с преимущественным влиянием на симптоматику невротического уровня (промазин, алиментазин, перфеназин, перициазин, хлорпротиксен, флуспентиксол и др.).

В настоящее время классификации, основанные на различии силы инцизивного действия и спектрах психотропной активности, не утратили своей актуальности и продолжают использоваться в отношении традиционных антипсихотических средств. Однако в них не определена позиция нейролептиков, введенных в практику в последние десятилетия (рисперидон, оланzapин, кветиапин, зипрасидон, амисульприд и др.). Это связано с появлением новой парадигмы в классификации антипсихотических средств, основанной на противопоставлении понятий «типовые» и «атипичные», которая значительно потеснила традиционные подходы к их систематике. Данные о силе инцизивного действия атипичных нейролептиков фактически отсутствуют из-за крайне небольшого числа исследований в этой области, что отчасти связано с широким распространением (особенно за рубежом) точки зрения о равной эффективности всех нейролептиков вне зависимости от особенностей психического состояния больного. Многие авторы указывают, что при выборе нейролептика не следует ориентироваться на клинические особенности болезни. При назначе-

нии лечения может быть выбран любой атипичный нейролептик нового поколения, а определить его индивидуальную эффективность можно лишь «методом проб и ошибок» [7, 8]. Это мнение, основанное на концепции хлорпромазиновых эквивалентов (равная эффективность всех нейролептиков в эквивалентных дозах), часто не подтверждается на практике. Нельзя не согласиться с точкой зрения С.Н.Мосолова (2004 г.) об эклектичности концепции хлорпромазинового эквивалента, которая не учитывает индивидуальный спектр психотропной активности различных нейролептиков [9].

В настоящее время о мощности (силе инцизивного действия) атипичных нейролептиков приходится судить лишь по косвенным признакам, например по данным о степени ослабления продуктивной симптоматики при оценке по рейтинговым шкалам. На этом основании сила инцизивного действия всех атипичных нейролептиков довольно высока и сопоставима с традиционными средствами⁵. Однако подобная оценка может считаться лишь предварительной, поскольку в полной мере не описывает их способность «обрывать» психоз и совсем не отражает влияние терапии на прогрессирование болезни. В качестве критерия эффективности выбирается «различие среднего балла» по сравнению с группой контроля, группой сравнения или исходным уровнем. Статистически значимая разница среднего балла не всегда означает, что лечение действительно высокоэффективно. «Значительное ослабление продуктивных расстройств», выявленное количественно, часто не отражает качество ремиссии. Во многих случаях «редукция среднего балла» означает лишь затушевывание наиболее острых психопатологических расстройств без достижения ремиссионного состояния (формирование критики, отсутствие психотической симптоматики, остановка прогрессирования болезни). Данные о «специфичности» действия атипичных нейролептиков также немногочисленны и противоречивы. Например, одни авторы утверждают, что рисперидон (применяется уже почти 20 лет) обладает выраженной антикататонической и умеренной антигаллюцинаторной и антибредовой активностью [10, 11], другие считают его средством с мощным антигаллюцинаторным и антибредовым эффектом и умеренным влиянием на симптомы кататонии и мании [12, 13]. В последние годы интерес к изучению профиля избирательного антипсихотического действия атипичных нейролептиков возрастает, но пока не позволяет сформировать единую позицию в этом вопросе. Систематические обзоры свидетельствуют, что количество строго спланированных независимых исследований пока настолько мало, что не позволяет сделать сколь-либо определенных выводов.

Для уточнения данных о профиле психотропной активности атипичных нейролептиков нами было проведено собственное исследование. Его материал составили 434 больных основными формами шизофрении с различными симптомокомплексами на различных этапах течения болезни, принимавшие терапию клозапином, рисперидоном, оланzapином или кветиапином [14]. Нашли данные свидетельствуют, что эффективность атипичных нейролептиков значительно различается при различных формах и вариантах течения шизофрении, разных симптомокомплексах, на различных этапах эндогенного процесса (обострение – ремиссия, манифестация – активное течение – дефект), что свидетельствует о различии силы их инцизивного действия и особенностей спектра специфического антипсихотического эффекта. При обострениях параноидной шизофрении и шизофрении, протекающей приступообразно, эффективность нейролептиков (степень ослабления продуктивных рас-

⁵Спорной остается высокая эффективность лишь двух атипичных нейролептиков – кветиапина и сертиндола.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

Таблица 3. Сравнение специфического антипсихотического эффекта (специфичности действия) атипичных нейролептиков

Расстройства	Клозапин	Рисперидон	Оланзапин	Кветиапин
Невротический уровень				
Аффективно окрашенные обсессии и фобии	++	+	++	++
Обсессии и фобии, лишенные эмоциональной окраски	++/+	+/-	+	+
Двигательные ритуалы, близкие к кататоническим стереотипиям	?	?	+	?
Тревога	+++	+	+++	+++
Деперсонализация	++	+	++	++
Субдепрессия	++	+/-	+	++
Психопатоподобное поведение	++/+	+/-	+	+
Психопатоподобное возбуждение	+++	-	++/+	++/+
Психотический уровень				
Деперсонализация, дереализация, тревога при бредовом настроении и восприятии	+++	++	++	+
Подострые психозы (приступы) при длительном течении болезни	+++	++	++	+/-
Острые параноиды и парапрении	+++	++/+	++/+	-
Паранойяльный синдром	++	+	+	-
Синдром психического автоматизма	++	+/-	+/-	-
Парапренический синдром	+	+/-	+/-	-
Вторичная кататония	+	-	?	-
Психотическое возбуждение	++	-	+	+/-
Характерные для невротического и психотического регистров				
Нарушение стройности мышления	++/+	-	+/-	-

Примечание. «-» – отсутствие эффективности; «+/-» – слабая эффективность; «+» – средняя эффективность; «++» – высокая эффективность; «+++» – очень высокая эффективность; «?» – отсутствие данных.

строств, число больных со значительным улучшением состояния, скорость наступления терапевтического эффекта) убывает в ряду: клозапин → рисперидон и оланzapин → кветиапин; при вялотекущей шизофрении – в ряду: клозапин → кветиапин → оланzapин → рисперидон. В период ремиссии у больных шизофренией, протекающей приступообразно, эффективность терапии убывает в ряду: клозапин → оланzapин → рисперидон. В период ремиссии вялотекущей шизофрении длительное применение атипичных нейролептиков приводит к сопоставимому ослаблению остаточных продуктивных расстройств; при лечении негативной симптоматики эффективность терапии убывает в ряду: клозапин → оланzapин и кветиапин → рисперидон. При манифестиации различных форм шизофрении длительная терапия клозапином приводит к значительному ослаблению психопатологических расстройств вплоть до доболезненного уровня, а при непрерывной параноидной шизофрении способствует переходу ее течения из непрерывного в условно приступообразное. Длительная терапия атипичными нейролептиками вносит значительные особенности в структуру лекарственных ремиссий. Применение клозапина на наибольшей степени способствует «отщеплению» продуктивной симптоматики (апатический тип ремиссии). Наиболее благоприятный вариант ремиссий при терапии рисперидоном характеризуется сочетанием симптомов простого дефицита и повышенной истощаемости с аффективными и ипохондрическими включениями (астенический вариант ремиссии). Таким образом, наши данные свидетельствуют, что среди изученных атипичных нейролептиков максимальная сила антипсихотического действия наблюдается при терапии клозапином, что позволяет отнести его к средствам высокой мощности. Сила инцизивного действия рисперидона, оланzapина и особенно кветиапина значительно ниже. Их можно рассматривать в качестве нейролептиков средней (рисперидон, оланzapин) и низкой (кветиапин) мощности.

Одновременно результаты исследования показали, что спектр действия клозапина наиболее широк (симптомо-комpleксы различной структуры на различных этапах

течения болезни – от ее манифестиации до дефекта). Рисперидон и оланzapин наиболее эффективны при паранойяльном синдроме в рамках манифестиации непрерывной шизофрении; при неразвернутых острых психозах (бредовое настроение и восприятие в виде тревоги; деперсонализации и дереализации) и подострых приступах без выраженных нарушений стройности мышления на этапе «выгорания» шизофрении, протекающей приступообразно. К предикторам высокой эффективности кветиапина и оланzapина при вялотекущей шизофрении относятся навязчивости, деперсонализация и небредовая ипохондрия в сочетании с тревогой или субдепрессией. Оланzapин эффективен при двигательных навязчивостях, приближающихся к кататоническим стереотипиям. Специфичность действия рисперидона при вялотекущей шизофрении наиболее узка и ограничивается неврозоподобной симптоматикой при небольшой длительности болезни (табл. 3). Таким образом, полученные результаты значительно расширили данные о спектрах психотропной активности атипичных нейролептиков.

Распространенное в настоящее время разделение нейролептиков на «типовые» и «атипичные» заслуживает отдельного обсуждения. Эта классификация широко используется при выборе терапии, поскольку она основана на предполагаемом различии их клинических эффектов. Многие исследования показали, что атипичные нейролептики редко вызывают неврологические расстройства и способны ослаблять дефицитарную симптоматику. Было установлено, что они отличаются от традиционных средств особенностями механизма действия – блокируют не только дофаминовые, но и серотониновые рецепторы. Однако в настоящее время приходится признать условность противопоставления понятий «типовый» и «атипичный», поскольку представленные различия не являются безоговорочными. Некоторые традиционные нейролептиki обладают очень высоким сродством к серотониновым receptorам (хлорпромазин, хлорпротиксен). Некоторые атипичные нейролептиki блокируют только дофаминовые receptors (амигульпид, сульпирид), а некоторые из них являются лишь слабо-



быми антагонистами рецепторов серотонина (кветиапин). Ряд атипичных нейролептиков (рисперидон, палиперидон) даже в средних дозах часто вызывает экстрапирамидные расстройства, тогда как их риск при применении некоторых типичных нейролептиков (хлорпромазин, хлорпротиксен, тиоридазин и др.) низок. Сложность четкого разграничения атипичных и типичных нейролептиков проявляется даже в том, что некоторые из них (флупентиксол или тиоридазин) одними авторами относятся к традиционным средствам, другими – к атипичным. Особого обсуждения требует вопрос способности атипичных нейролептиков ослаблять дефицитарную симптоматику, что стало одним из оснований их выделения в отдельную группу. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что их применение приводит к большему ослаблению негативных расстройств, чем лечение традиционными средствами. Первоначально эти данные привели к появлению представления о высокой эффективности атипичных нейролептиков при лечении апатии и абулии. Однако тщательный анализ клинических факторов в дальнейших исследованиях показал, что они уменьшают выраженность лишь вторичных негативных расстройств из-за редкого развития неврологических нарушений, затормаживающего действия, нейролептической депрессии или в связи с первичным воздействием на продуктивную симптоматику. Примечательно, что опыт лечения шизофрении традиционными нейролептиками первоначально также свидетельствовал об их эффективности в отношении дефицитарных расстройств, однако дальнейшие исследования показали, что активизация, ресоциализация некоторых больных связана с уменьшением выраженности продуктивной симптоматики, а не проявлений «первичного» дефекта.

Все сказанное свидетельствует, что в настоящее время существует несколько подходов к систематике антипсихотических средств. Для врачей-практиков наибольший интерес представляют классификации, основанные на различии их клинического действия, поскольку они являются руководством к дифференцированному выбору терапии, который проводится при помощи соотнесения особенностей действия того или иного нейролептика и клинических особенностей состояния больного. Представленные клинические классификации (разделение нейролептиков

на группы по мощности, спектру психотропной активности, деление на атипичные и типичные нейролептики) не являются взаимоисключающими, а выгодно дополняют друг друга, позволяя врачу всесторонне оценить особенности психотропной активности антипсихотического средства. Большое значение также имеют классификации, основанные на химическом строении нейролептиков и особенностях их нейрохимического действия, поскольку химическая структура и биохимическое действие во многом определяют те или иные клинические эффекты. Однако необходимо признать, что эта связь не всегда является строгой, а врачам-практикам часто непросто разобраться в сложной химической структуре или особенностях рецепторного связывания. В заключение необходимо отметить, что разработанная в настоящее время систематика антипсихотических средств несколько условна. Четкое разделение нейролептиков на отдельные группы не всегда возможно. Для практических специалистов более полезно будет представление всех нейролептиков в виде их последовательных рядов (континуумов), характеризующихся усилением или ослаблением того или иного нейрохимического или клинического эффектов от одного препарата к другому. Например, различие нейролептиков в выраженности инцизивного действия может быть представлено в виде их ряда, на одном полюсе которого располагаются средства наименьшей мощности (алифатические фенотиазины), а на другом – наиболее мощный нейролептик клизапин. В полной мере это относится и к разделению нейролептиков на типичные и атипичные. Поскольку такое деление довольно условно и не лишено недостатков, правильнее говорить о континуумах нейролептиков в виде усиления активирующего действия и ослабления экстрапирамидных расстройств от одного препарата к другому. Пример объединения нескольких континуумов (сила инцизивного, седативного и активирующего эффектов) представлен на рисунке [1].

Литература

1. Данилов Д.С., Тюльчин Ю.Г. Лечение шизофрении. М.: Мед. информ. агентство, 2010.
2. Stabl SM. Новые достижение в терапии шизофрении. В кн.: Шизофрения. Изучение спектра психозов (ред. Rancill, SHoliday, JHigginbotham). М.: Медицина, 2001: с. 154–70.
3. Roth BL, Seffler DJ, Potkin SG. Atypical antipsychotic drug actions: unitary or multiple mechanisms for "atypicality"? Clin Neurosci Res 2003; 3: 108–17.
4. Мосолов С.Н. Клинико-нейрохимическая классификация современных антипсихотических препаратов. Междун. журн. мед. практик. 2000; 4: 35–8.
5. Joy CB, Adams CE, Laurie SM. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database of System Rev 2004; Issue 2.
6. Thornley B, Ratcliffe J, Adams CE et al. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. Cochrane System Rev 2004; Issue 2.
7. Baldessarini RJ, Tarazi FI. Медикаментозное лечение психозов и маний. В кн.: Клиническая фармакология по Гудману и Гутману. М.: Практика, 2006; с. 382–411.
8. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH et al. Принципы и практика психофармакотерапии. Киев: Ніка-Центр, 1999.
9. Мосолов С.Н. Полевка антипсихотической фармакотерапии: основные итоги и новые рубежи. В кн.: Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей (ред. русскяз. издания СНМосолов). London–New York: Taylor & Francis. 2004; с. 14–49.
10. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М.: Восток, 1996.
11. Hesslinger B, Walden J, Normant C. Acute and long-term treatment of catatonia with risperidone. Pharmacopsychiatry 2001; 34 (1): 25–6.
12. Каледа В.Г. Место риспепицита в современной психофармакотерапии. М.: НЦПЗ РАМН, 2003.
13. Пантелеева Г.П., Бондарь В.В., Болотов П.В. и др. Особенности клинического действия риспепицита конста при длительном лечении шизофренических и шизоаффективных психозов. Психиатрия. 2006; 4–6: 33–45.
14. Данилов Д.С. Терапия шизофрении (атипичные нейролептики и индивидуальная организация лечебного процесса). М.: Миклоши, 2010.

Сведения об авторе:

Данилов Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, соискатель ученой степени д-ра мед. наук, руководитель отд.-ния. Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (e-mail: clinica2001@inbox.ru)