Классификации антипсихотических средств и их значение для выбора терапии шизофрении (к 60-летию появления нейролептиков)

Д.м.н., зав. отд. Д.С. ДАНИЛОВ

Classification of antipsychotics and it is importance for the choice of treatment (to 60 anniversary of the introduction of neuroleptics)

D.S. DANILOV

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова университетской клинической больницы №3 Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Ключевые слова: *антипсихотические средства, терапия, шизофрения.*

Key words: *antipsychotics, treatment, schizophrenia.*

Среди значимых для психиатрии XX в. событий революционным стало активное развитие психофармакотерапии. Последовательное введение в практику с конца 40—50-х гг. различных классов психотропных средств кардинально изменило судьбу большинства больных и их семей. Если не принимать во внимание появление в 1903 г. барбитуратов, применение которых имеет теперь лишь симптоматическое значение, и в 1949 г. солей лития, использующихся у ограниченного числа больных с аффективными психозами, то первенство психофармакологического подхода в лечении психических расстройств принадлежит антипсихотическим средствам, в первую очередь — нейролептикам.

Синтез хлорпромазина и первые описания его терапевтических эффектов в 1950—1952 гг. положили начало «нейролептической эре» с чередой событий, значение которых трудно переоценить (табл. 1). Психиатры получили возможность эффективного патогенетического (особенно при шизофрении) и симптоматического (при органических психозах, психопатиях, болезнях зависимости и др.) воздействия на проявления психических расстройств. Это привело к резкому сокращению объема стационарной и расширению амбулаторной помощи. Создание нейролептиков способствовало появлению других классов психотропных средств (трициклические антидепрессанты) и прогрессу в области изучения этиологии и патогенеза психических заболеваний (открытие медиаторов головного мозга, создание нейротрансмиттерных гипотез патогенеза шизофрении, изучение генов, отвечающих за функционирование медиаторных систем и др.). Наряду с этими важными достижениями нейролептическая эпоха не была лишена драматических событий. Стремление к быстрому созданию новых нейролептиков иногда приводило к появлению большого числа препаратов с идентичным профилем терапевтической активности. Например, в 50—60-х гг. XX в. было известно около 75 производных фенотиазина [1] — количество, избыточное для клинической практики. По этой же причине в разные периоды происходила переоценка эффективности некоторых нейролептиков (например, фенотиазинов), которая при последующих наблюдениях оказалась ничтожной. Быстрое введение в практику новых антипсихотических средств (особенно атипичных нейролептиков в последние десятилетия) без детального изучения профиля терапевтической активности привело к чрезмерной схематизации показаний к их применению: «острые и хронические психозы», «острая и хроническая шизофрения, сопровождающаяся продуктивными и негативными расстройствами», «шизофрения, в том числе в фазе обострения и профилактика обострений» [5]. Недооценка высокой эффективности наряду с преувеличением плохой переносимости некоторых нейролептиков (клозапин) в течение многих лет неоправданно ограничивали возможность их широкого использования для лечения психически больных.

За 60 лет, прошедшие со времени первых описаний клинических эффектов хлорпромазина, арсенал антипсихотических средств достиг более пяти десятков различных препаратов и продолжает расширяться (табл. 2). Их число еще более значительно, если учитывать нейролептики, вышедшие из употребления или применяющиеся локально в отдельных странах. Такое многообразие имеет большое практическое значение. Несмотря на то, что все нейролептики обладают сходными нейрохимическими и клиническими свойствами (блокада рецепторов нейромедиаторных систем головного мозга, ослабление психотической симптоматики, развитие эмоциональной заторможенности, появление неврологических и вегетативных нарушений), для разных антипсихотических средств ха-

© Д.С. Данилов, 2011

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2011;111:10:91

e-mail: clinica2001@inbox.ru

Таблица 1. **Наиболее значимые события в истории создания антипсихотических средств**

Дата	Событие
700 г. до н.э. — начало XX в.	Эмпирическое установление антипсихотической активности и седативного действия корней раувольфии змеиной (*Rauwolfia Serpentina*) и ее применение для лечения душевных расстройств в древней Индии. Публикация первого сообщения об использовании раувольфии змеиной для лечения психических расстройств индийскими психиатрами G. Sen и K. Bose в 1931 г.
1883 г.	Синтез фенотиазинового ядра A. Bernthsen в Европе
1930—1940 гг. и позднее	Применение первых производных фенотиазина в качестве противоглистных (фенотиазин), противоаллергических (фенетазин, прометазин) и антипаркинсонических (диэтазин) средств
1940—1950 гг.	Выявление у производных фенотиазина (прометазин) седативного эффекта и попытки P. Guiraud, G. Daumezon и L. Cassan использования прометазина для ослабления возбуждения у психически больных во Франции
1950—1954 гг.	Синтез хлорпромазина во Франции P. Charpentier в 1950 г. Первые описания его эффективности при психических расстройствах J. Paraire, J. Sigwald, J. Delay, P. Deniker и J.M. Harl во Франции, H. Lehman, G. Hanrahan в Канаде, N. Winkelman в США, а также начало их использования в СССР[1]
1955 г.	Использование термина «нейролептик» J. Delay и P. Deniker применительно к хлорпромазину и резерпину (алкалоид раувольфии, выделенный в 1952 г.) на заседании Французской национальной академии медицины. В США используется термин «большие транквилизаторы». Позднее предпочтение будет отдано термину «антипсихотические средства»
1958—1960 гг.	Создание галоперидола в Бельгии P. Janssen в лаборатории компании «Janssen Pharmaceutica» и введение в практику бутирофенонов — нейролептиков с мощным антипсихотическим эффектом. Для описания спектра действия галоперидола (высокая эффективность в сочетании с выраженными острыми неврологическими расстройствами) используется термин «химический шок» (по аналогии с «инсулиновым шоком» и «электрошоковой терапией»)
1960 г.	Проведенное J. Casey, I. Bennett и соавт. в США первое двойное слепое сравнительное исследование доказало высокую эффективность хлорпромазина (сравнение с прометазином, фенобарбиталом и плацебо)
1962—1963 гг.	Установление влияния нейролептиков на обмен дофамина и норадреналина A. Carlsson и M. Lindqvist в Швеции и зарождение дофаминергической теории шизофрении
Начало 1960-х гг.	Создание первых классификаций нейролептиков в зависимости от их клинических эффектов (седативные — антигаллюцинаторные — дезингибирующие; седативные — инцизивные)
Вторая половина 1960-х гг.	Разработка и введение в практику первых представителей парентеральных пролонгированных форм нейролептиков с целью оптимизации поддерживающей терапии (флуфеназин-деканоат, флуфеназин-энантат, перфеназин-энантат, флупентиксол-деканоат, флушпирилен)
1966—1970 гг.	Первые описания использования клозапина для лечения психических заболеваний H. Gross и E. Langner в Австрии и D. Bente и соавт. в Германии. Выявление отсутствия в спектре действия клозапина влияния на неврологическую сферу. Отказ от представления об обязательном наличии у нейролептиков неврологических побочных эффектов и зарождение представления об атипичности действия некоторых их представителей. Отнесение клозапина к седативным нейролептикам (наряду с хлорпромазином и левомепромазином)
1967—1969 гг.	Расширение арсенала атипичных нейролептиков за счет введения в практику сульпирида во Франции (лаборатория Delagrange). Первые описания L. Justin-Besançon, P. Borenstein и A. Cornet его психотропной и соматотропной активности. Появление представления о двухфазном действии сульпирида и некоторых других нейролептиков (дезингибирующий эффект в низких дозах и антипсихотическое действие в высоких)
1971—1975 гг.	Использование термина атипичный нейролептик применительно к клозапину J. Angst и A. Hippius и последующее объединение в группу атипичных нейролептиков клозапина и сульпирида[2] в работах B. Costall и других авторов
1975 г.	Ограничение широкого использования клозапина из-за описания J. Idanpaan-Heikkila и другими исследователями случаев развития при его применении агранулоцитоза (особенно в Финляндии)
1988 г.	Публикация J. Kane в США данных о большей эффективности клозапина по сравнению с другими нейролептиками при лечении продуктивных и негативных расстройств. Повторное введение клозапина в клиническую практику с начала 1990-х гг.
Конец 1980-х гг. — настоящее время	Поиск «клозапиноподобных» атипичных нейролептиков с высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Создание и введение в клиническую практику рисперидона в 1988—1993 гг., оланзапина в 1992—1996 гг., кветиапина в 1992—1997 гг., сертиндола в 1990—1997 гг., зипрасидона в 1993—2000 гг., азенапина в 2006—2009 гг. и других атипичных нейролептиков. Первоначальное представление об их очень высокой эффективности и хорошей переносимости и последующая более острожная интерпретация этих данных (возможная переоценка их эффективности и переносимости)
2002 г.	Введение в практику арипипразола — частичного агониста дофаминовых рецепторов

[1]В СССР хлорпромазин впервые был применен на кафедре психиатрии (зав. — А.В. Снежневский) Центрального института усовершенствования врачей в 1954 г.

[2]В этот период к атипичным нейролептикам также причислялся тиоридазин.

Таблица 2. **Основные химические классы нейролептиков[1] ([6], с изменениями автора)**

Класс	Нейролептик
Производные фенотиазина:	
алифатические	Хлорпромазин (аминазин), левомепромазин (тизерцин), промазин (пропазин), алимемазин (тералиджен), *ацепромазин (плежицил)*[2], *метопромазин (мопазин)*, *трифлупромазин (весприн)*
пиперазиновые	Трифлуоперазин (трифтазин), перфеназин (этаперазин), тиопроперазин (мажептил), флуфеназин (модитен), метофеназин (френолон), прохлорперазин (метеразин), *перазин (таксилан)*, *тиопропазат (дартал)*, *ацетофеназин (тиндал)*, *диксиразин (эсукос)*, *бутаперазин (репоиз)*
пиперидиновые	Тиоридазин (сонапакс), перициазин (неулептил), пипотиазин (пипортил), *мепазин (лакумин)*
Ди- и моноциклические производные пиперидина и пиперазина:	
бутирофенон-пиперидины (бутирофеноны):	Галоперидол, дроперидол, бенперидол (френактил), трифлуперидол (триседил), бромперидол (бромидол), мельперон (эунерпан), пипамперон (дипиперон), *галоанизон (меторин)*
дифенилбутил-пиперидины	Пимозид (орап), пенфлюридол (семап), флушпирилен (имап)
другие пиперидиновые	Рисперидон (рисполепт), палиперидон (инвега), илоперидон (фанапта)
пиперазиновые	Арипипразол (абилифай)
Производные тиоксантена:	
алифатические	Хлорпротиксен
пиперазиновые	Флупентиксол (флюанксол), зуклопентиксол (клопиксол), тиотиксен (наван), *клопентиксол (сординол)*
Производные бензамида	Сульпирид, амисульприд (солиан), левосульприд (левогастрол), тиаприд, сультоприд (топрал), *вералиприд (агреал)*, *ремоксиприд (роксиам)*
Дибензазепины (диазепины, оксазепины, тиазепины и оксепины)	Клозапин (азалептин), оланзапин (зипрекса), кветиапин (сероквель), клотиапин (энтумин), локсапин (локситан), зотепин (ниполепт), азенапин (сафрис)
Производные индола	Зипрасидон (зелдокс), сертиндол (сердолект), дикарбин (карбидин)[3], *молиндон (мобан)*

[1]В таблицу не включены алкалоиды раувольфии: резерпин (серпазил), дезерпидин (гармонил), ресцинамин (модерил) и раудиксин, применявшиеся для лечения психозов в 1950-х гг.
[2]Курсив: международные и торговые названия нейролептиков, вышедших из употребления; обычный шрифт: международные названия нейролептиков (и в скобках их наиболее распространенные торговые названия), применяющихся в настоящее время в России или за рубежом.
[3]Единственный оригинальный отечественный нейролептик, который был разработан в Институте фармакологии АМН СССР Н.К. Барковым в конце 1960-х гг.

рактерны особенности (а порой и резкие различия) нейрохимического и клинического действия. Эти различия стали основой для создания целого ряда классификаций, упрощающих ориентирование в многообразии нейролептиков и позволяющих проводить дифференцированную терапию[1].

Одна из первых классификаций нейролептиков была основана на различии их химического строения. Уже в начале 1960-х гг. антипсихотические средства были подразделены на фенотиазины, бутирофеноны и тиоксантены. В дальнейшем были синтезированы бензамиды, дибензазепины, производные индола и нейролептики других химических классов (см. табл. 2). Химическая классификация не утратила своей актуальности до настоящего времени. Психофармакологические свойства нейролептиков сходны у представителей одной группы и имеют межгрупповые различия. Например, алифатические фенотиазины (хлорпромазин, левомепромазин, промазин) обладают слабой антипсихотической активностью[2], выраженным седативным действием и редко приводят к развитию неврологических расстройств. Бутирофеноны (галоперидол, трифлуперидол) являются мощными (инцизивными) нейролептиками с выраженным экстрапирамидным действием и слабым седативным эффектом. Дибензазепины (клозапин, кветиапин, клотиапин) редко вызывают неврологические расстройства, слабо влия-

[1]В англо-американской литературе широко распространено мнение о взаимозаменяемости всех нейролептиков на практике. Многие авторы указывают, что при выборе нейролептика не следует ориентироваться на клинические особенности болезни. При назначении лечения может быть выбран любой нейролептик, а определить его индивидуальную эффективность можно лишь «методом проб и ошибок» [3, 20]. Это мнение, основанное на концепции хлорпромазиновых эквивалентов (равная эффективность всех нейролептиков в эквивалентных дозах), часто не подтверждается на практике и неоднократно подвергалась критике отечественными специалистами [6, 12].

[2]Правильнее говорить об относительной слабости антипсихотического эффекта алифатических фенотиазинов, поскольку они оцениваются по отношению к другим группам нейролептиков. В 50-е гг. алифатические фенотиазины расценивались как наиболее мощные средства, превосходящие по эффективности алкалоиды раувольфии, а их использование значительно улучшило состояние многих больных.

ют на секрецию пролактина и обладают заметным седативным действием.

Несмотря на важность химической классификации, необходимо признать, что ее практическое применение имеет определенные ограничения. В некоторых случаях клинические эффекты антипсихотических средств одной или близких по строению групп значительно различаются. Например, производные бензамида включают нейролептики с заметным антипсихотическим эффектом (сульпирид, амисульприд) и средства, практически лишенные его (метоклопрамид[3]), препараты активирующего (сульпирид, амисульприд) и седативного действия (сультоприд). К пиперидиновым производным фенотиазина относятся нейролептики с выраженным влиянием на двигательные функции (пипотиазин) и с очень слабым экстрапирамидным эффектом (тиоридазин[4]). Группа дибензазепинов представлена мощнейшим нейролептиком клозапином и средством умеренного антипсихотического действия кветиапином. Часто препараты, не имеющие какого-либо сходства в химическом строении, обладают весьма похожим спектром клинических эффектов. Производным бутирофенона (галоперидол), пиперазиновым производным фенотиазина (флуфеназин) и дифенилбутилпиперидинам (пимозид) свойственно выраженное антипсихотическое и экстрапирамидное действие. На практике они взаимозаменяемы. Применение алифатических фенотиазинов (хлорпромазин), дибензодиазепинов (клозапин) и тиоксантенов (зуклопентиксол) часто сопровождается выраженным седативным эффектом и снижением артериального давления.

Еще одним недостатком химической классификации, затрудняющим ориентирование в ней специалистов, является отсутствие общепринятых обозначений некоторых групп антипсихотических средств. Если названия отдельных классов традиционных нейролептиков устоялись (подгруппы фенотиазинов и тиоксантенов, бутерофеноны и близкие к ним дифенилбутилпиперидины), то понимание значения принадлежности к той или иной химической группе атипичных нейролептиков, особенно введенных в практику в последние десятилетия, фактически отсутствует. Часто их химическая классификация детализируется настолько (при родстве химического строения и схожести клинических эффектов), что каждую группу составляет лишь одно антипсихотическое средство. Например, тиенобензодиазепины представлены только оланзапином, дибензотиазепины — кветиапином, дибензодиазепины — клозапином, дибензоксазепины — локсапином. Сходные по строению зипрасидон и сертиндол также иногда разделяются в отдельные группы — производные дигидроиндолона и фенилиндола. Подобная детализация приводит к отсутствию понимания сходства или различия атипичных нейролептиков. Если бутирофеноны воспринимаются как средства с выраженным антипсихотическим и экстрапирамидным действием, то термины «тиенобензодиазепины» или «дигидрохинолиноны» обозначают лишь сложное химическое строение, не раскрывающее особенностей профиля их активности. В других случаях химическая классификация нейролептиков чрезмерно упрощается. Например, выделяются классы: фенотиазины, бутирофеноны, тиоксантены и «прочие нейролептики» или «нейролептики различной структуры». В последнюю группу попадают некоторые типичные (за исключением фенотиазинов, бутирофенонов и тиоксантенов) и все атипичные антипсихотические средства (рисперидон, оланзапин, кветиапин, сертиндол, зипрасидон, клозапин и др.). Для обозначения одного и того же класса атипичных нейролептиков используются различные названия (хотя и аналогичные по содержанию). Например, рисперидон относится к «бензисоксазолам» или «бициклическим производным». Сертиндол причисляется к «индолам» или «пиперазинам». Несомненно, описанные разногласия будут разрешены в будущем после окончательного определения положения атипичных нейролептиков среди других антипсихотических средств. Для преодоления этой проблемы уже сейчас предпринимаются попытки группировки атипичных нейролептиков со сходной химической структурой и спектром клинических эффектов (см. табл. 2) [6].

Другой принцип классификации нейролептиков основан на особенностях нейрохимического механизма действия, ответственного за развитие антипсихотического эффекта. Традиционно антипсихотический эффект 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 выраженностью силы их антипсихотического эффекта. Однако это правило не является абсолютным. Например, клозапин (наиболее мощный нейролептик) является слабым антагонистом D2-рецепторов, а некоторые их мощные антагонисты (амисульприд, хлорпромазин) обладают умеренной или слабой антипсихотической активностью. Эти наблюдения, наряду с установлением влияния нейролептиков (особенно атипичных) на различные нейромедиаторные системы, стали основой представления о сложном механизме развития антипсихотического эффекта. Предполагается, что он связан со способностью нейролептиков блокировать рецепторы не только дофаминовой, но и других нейромедиаторных систем, прежде всего серотониновой (5НТ2-рецепторы)[5]. На этом основании появилось представление о так называемых дофамин-серотониновых антагонистах. Смешанная дофамин-серотониновая активность отождествляется с механизмом действия атипичных нейролептиков, а понятия «дофамин-серотониновые антагонисты» и «атипичные нейролептики» часто используются в качестве синонимов. Однако эта зависимость не абсолютна. Многие традиционные нейролептики (хлорпромазин, пипамперон) обладают дофамин-серотониновым профилем активности, а некоторые атипичные антипсихотические средства (сульпирид, ами-

[3]Метоклопрамид с успехом используется в гастроэнтерологии в связи со способностью координировать моторику желудочно-кишечного тракта (прокинетическое действие), подавлять тошноту и рвоту. Прокинетическое действие также характерно для других бензамидов (сульпирид, левосульпирид).

[4]В 60—70-е гг. XX в. тиоридазин расценивался некоторыми исследователями как атипичный нейролептик в связи с отсутствием в спектре его действия выраженного влияния на неврологическую сферу [16].

[5]Некоторые нейролептики стимулируют серотониновые 5НТ1А-рецепторы. Этот эффект, так же как блокада других типов 5НТ-рецепторов, приводит к угнетению активности серотонинергической системы.

сульприд) избирательно блокируют только дофаминовые рецепторы, и их «атипичность» (низкий риск неврологических нарушений) объясняется незначительным влиянием на нигростриатную систему головного мозга. Отдельного обсуждения заслуживает механизм действия клозапина. Спектр его нейрохимической активности вызывает большой интерес, поскольку из всех известных в настоящее время нейролептиков клозапин обладает максимальным антипсихотическим эффектом. Это свойство клозапина пытаются объяснить не только определенным соотношением его аффинитета к D2- и 5HT2-рецепторам, но и антагонизмом к другим подтипам дофаминовых (D1- и D4-) и серотониновых (5HT1- и 5HT3-) рецепторов. На этом основании было высказано мнение о возможности создания нейролептиков — селективных ингибиторов D1-, D4-, 5HT1- и 5HT3-рецепторов [15]. Однако такое разделение пока имеет только научное, но не практическое значение. Оказалось, что экспериментальные средства, избирательно блокирующие отдельные подтипы D- (за исключением D2-) и 5HT-рецепторов, не обладают антипсихотической активностью. Недавно в практику была введена новая группа антипсихотических средств — частичные агонисты дофаминовых рецепторов. Пока в нее входит только один нейролептик — арипипразол[6], хотя не исключена возможность ее расширения за счет 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 стимулируют их, ослабляя негативную симптоматику. Фактически арипипразол одновременно сочетает свойства низких и высоких доз дезингибирующих нейролептиков (сульпирид, пимозид и др.), которые в низких дозах обладают активирующим, а в высоких — антипсихотическим действием. При неизмененном уровне дофамина (в нигростриатной системе и гипофизе) частичные агонисты дофаминовых рецепторов не проявляют своей активности, поэтому, в отличие от других нейролептиков, риск неврологических и эндокринных расстройств при их приеме невысок. Способность частичных агонистов дофаминовых рецепторов ослаблять проявления негативной симптоматики позволяет рассматривать их в группе атипичных антипсихотических средств. Уникальный механизм действия арипипразола дает основание отнести его к «нейролептикам 3-го поколения» в противовес типичным (FGAs — 1-е поколение) и атипичным (SGAs[7] — 2-е поколение) антипсихотическим средствам[8] [23].

Кроме влияния на дофаминовые и серотониновые рецепторы многие нейролептики блокируют рецепторы других медиаторных систем головного мозга и вегетативной нервной системы. Например, блокада М-холинорецепторов (холинолитическое действие), α1-адренорецепторов (адренолитическое действие) и Н1-гистаминовых рецепторов (антигистаминное действие) приводят к развитию первичного седативного эффекта и гипотензии. На этом основании выделяются нейролептики с М-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. 3) [11]. Они имеют большое практическое значение, 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 клинических 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 действия).

Для специалистов-практиков гораздо больший интерес представляют 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, поскольку позволяют быстро соотнести особенности клинического действия разных антипсихотических средств с особенностями состояния больного.

Традиционным является деление нейролептиков на высокопотентные и низкопотентные. Оно основано на различии силы их общего антипсихотического действия, проявляющегося в способности ослаблять проявления психоза (продуктивной симптоматики) и предотвращать прогрессирование шизофренического процесса, в том числе дефицитарных расстройств. При активно текущих формах шизофрении с заметной прогредиентностью (острые психозы, непрерывное течение с выраженной прогредиентностью) рекомендуется использовать наиболее мощные антипсихотические средства (клозапин, галоперидол, трифлуперидол, флуфеназин, пимозид и др.). При невысокой активности эндогенного процесса (вялое течение, период ремиссии, варианты дефекта с преобладанием апатико-абулических расстройств различной тяжести) допускается применение нейролептиков меньшей мощности (перфеназин, перициазин, флупентиксол, сульпирид и др.). Правомерность классического разделения нейролептиков на высокопотентные и низкопотентные была подтверждена недавно результатами исследова-

---

[6]Термин «частичные агонисты дофаминовых рецепторов» довольно условен. Арипипразол одновременно с влиянием на дофаминергическую систему является сильным антагонистом 5HT2A- и агонистом 5HT1A-серотониновых рецепторов.

[7]FGAs (first-generation antipsychotics) и SGAs (second-generation antipsychotics) — сокращения, традиционно используемые в англо-американской литературе.

[8]Некоторые авторы предлагают иной принцип разделения нейролептиков на 3 поколения. К 1-му поколению относятся нейролептики, эффективные только в отношении продуктивной симптоматики, часто вызывающие экстрапирамидные расстройства и гиперпролактинемию (типичные нейролептики), ко 2-му поколению — нейролептики, эффективные в отношении продуктивных и негативных расстройств, с низким риском развития неврологических нарушений, но часто вызывающие гиперпролактинемию (рисперидон), к 3-му поколению — нейролептики, эффективные в отношении продуктивной и негативной симптоматики с низким риском развития экстрапирамидных расстройств и гиперпролактинемии (клозапин, кветиапин) [22].

Таблица 3. **Клинико-нейрохимическая классификация нейролептиков, основанная на различии соотношения их аффинитета к основным рецепторам нервной системы**

Группа и особенности нейрохимического действия	Представители	Клинические эффекты
Избирательные блокаторы дофаминовых рецепторов	Галоперидол, пимозид, сульпирид, амисульприд	Выраженное антипсихотическое действие. Ослабление эмоционально-волевых нарушений в структуре дефекта (в невысоких дозах). Высокий риск экстрапирамидных и эндокринных растройств
Активные блокаторы дофаминовых рецепторов и одновременно слабые или умеренные блокаторы серотониновых и α1-норадреналиновых рецепторов	Перфеназин, флуфеназин, трифлуоперазин, зуклопентиксол, флупентиксол	Спектр эффектов схож с 1-й группой. Умеренный риск гипотензии
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.)
Сбалансированные блокаторы дофаминовых и серотониновых рецепторов с умеренным влиянием на α1-норадреналиновые рецепторы	Рисперидон, палиперидон, илоперидон, зипрасидон, сертиндол	Отчетливое антипсихотическое и антинегативное действие. Умеренный риск сердечно-сосудистых нарушений. Низкий риск неврологических и эндокринных нарушений
Блокаторы преимущественно серотониновых, а не дофаминовых рецепторов с недифференцированным влиянием на рецепторы других нейромедиаторных систем	Клозапин, оланзапин, кветиапин	Выраженное или умеренное антипсихотическое действие. Высокий риск гипотензии и седативного эффекта. Низкий риск неврологических и эндокринных расстройств

ний, методика которых была основана на принципах доказательной медицины. Эти исследования показали, что эффективность нейролептиков низкой мощности (хлорпромазин) даже в случае применения их высоких доз заметно ниже, чем высокопотентных (галоперидол) [21, 24]. Безусловно, представленная классификация несколько условна. Четкое отнесение нейролептика к средствам высокой или низкой мощности не всегда возможно. Например, трифлуоперазин традиционно относился к инцизивным нейролептикам. Это утверждение вполне справедливо при сравнении трифлуоперазина с низкопотентными нейролептиками (алифатические или пиперидиновые фенотиазины). Однако по сравнению с клозапином или бутирофенонами трифлуоперазин обладает умеренной антипсихотической активностью.

В основе другой традиционной классификации антипсихотических средств лежит соотношение выраженности их инцизивного (общего антипсихотического), седативного и дезингибирующего (активирующего) действия. Инцизивные нейролептики (бутирофеноны, пиперазиновые фенотиазины, дифенилбутилпиперидины) обладают мощным антипсихотическим эффектом в высоких дозах и оказывают активирующее действие в низких дозах. Седативные нейролептики (алифатические фенотиазины, тиоксантены, клозапин) оказывают выраженный седативный эффект и обычно являются средствами невысокой мощности (за исключением клозапина и зуклопентиксола). Дезингибирующие нейролептики (сульпирид, карбидин) обладают растормаживающим действием в широком диапазоне доз в отличие от инцизивных антипсихотических средств, активирующий эффект которых проявляется обычно при использовании только низких доз[9]. При всей практической значимости этой классификации необходимо отметить ее условность из-за невозможности четкого отнесения некоторых нейролептиков в определенную группу. Например, уникальный профиль психотропной активности клозапина сочетает выраженный инцизивный и седативный эффекты, а также активирующее действие при очень длительном приеме (проявляется после ослабления седативного эффекта и сглаживания негативных расстройств).

Ранее в исследованиях, ставших теперь классическими, было выявлено различие способности нейролептиков ослаблять продуктивные расстройства в рамках различных симптомокомплексов (избирательное или специфическое антипсихотическое действие). Эти данные легли в основу представления об синдромальной специфичности их эффекта [2]. Традиционно 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 гебефрении, 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. Одновременно нейролептики разделяются на средства широкого спектра действия, эффективные при продуктивных расстройствах различных регистров (галоперидол, трифлуперидол, трифлуоперазин, хлорпромазин, левоме-

[9]Иногда (особенно за рубежом) к дезингибирующим нейролептикам относят широкий спектр инцизивных средств (бутирофеноны, дифенилбутилпиперидины), учитывая их способность активизировать больных при применении в низких дозах.

промазин и др.), и узкого спектра действия — с преимущественным влиянием на симптоматику невротического уровня (промазин, алимемазин, перфеназин, перициазин, хлорпротиксен, флупентиксол 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 определено положение атипичных нейролептиков, введенных в практику в последние десятилетия. Это связано с распространением новой парадигмы в классификации антипсихотических средств, основанной на противопоставлении понятий «типичные» и «атипичные», которая вытеснила традиционные подходы к их систематике (об этой классификации речь пойдет ниже). Данные о силе инцизивного действия атипичных нейролептиков фактически отсутствуют из-за крайне небольшого числа исследований в этой области. В настоящее время о мощности (силе инцизивного действия) атипичных нейролептиков приходится судить лишь по косвенным признакам, например по степени ослабления продуктивной симптоматики при оценке по рейтинговым шкалам. По этим данным, по силе инцизивного действия атипичные нейролептики сопоставимы с традиционными средствами. Однако подобная оценка может считаться лишь предварительной, поскольку в полной мере не описывает способность атипичных нейролептиков «обрывать» психоз и совсем не отражает влияния терапии на прогрессирование болезни. В качестве критерия эффективности атипичных нейролептиков выбирается «различие среднего балла» по сравнению с группой контроля, группой сравнения или с исходным уровнем. «Статистически значимая разница среднего балла» не всегда означает, что лечение действительно высокоэффективно. «Значительное ослабление продуктивных расстройств», выявленное количественно, не означает, что качество терапевтической ремиссии действительно высоко, и часто отражает лишь некоторое «приглушение» активности эндогенного процесса.

Так же немногочисленны и противоречивы данные о «специфичности» действия атипичных нейролептиков. Например, несмотря на длительный опыт использования рисперидона (введен в практику в 1994 г.), одни авторы считают, что он обладает выраженной антикататонической и умеренной антигаллюцинаторной и антибредовой активностью [10, 19], другие относят его к средствам с мощным антигаллюцинаторным и антибредовым эффектом и умеренным влиянием на кататонические симптомы [9, 14]. В последние годы интерес к изучению профиля избирательного антипсихотического эффекта атипичных нейролептиков возрастает, но пока невозможно сформировать единую позицию в этом вопросе из-за малого количества исследований.

Для уточнения данных о профиле психотропной активности атипичных нейролептиков нами было проведено собственное исследование [5]. В него вошли 434 больных основными формами шизофрении с различными симптомокомплексами на разных этапах течения болезни, принимавших клозапин, рисперидон, оланзапин или кветиапин. Полученные данные свидетельствуют, что эффективность атипичных нейролептиков значительно различается при разных формах и вариантах течения шизофрении, разных симптомокомплексах, на разных этапах эндогенного процесса (обострение — ремиссия, манифестация — активное течение — дефект), что свидетельствует о неодинаковой силе их инцизивного действия и особенностях спектра специфического антипсихотического эффекта. При обострениях среднепрогредиентной непрерывной параноидной шизофрении и шизофрении, протекающей приступообразно, эффективность нейролептиков (степень ослабления продуктивных расстройств, число больных со значительным улучшением состояния, скорость наступления терапевтического эффекта) убывает в ряду: клозапин → рисперидон и оланзапин → кветиапин; при вялотекущей шизофрении — в ряду: клозапин → кветиапин → оланзапин → рисперидон. В период ремиссии у больных шизофренией, протекающей приступообразно, эффективность терапии убывает в ряду: клозапин → оланзапин → рисперидон. В период ремиссии вялотекущей шизофрении длительное применение атипичных нейролептиков приводит к сопоставимому ослаблению остаточных продуктивных расстройств, а при лечении негативной симптоматики эффективность терапии убывает следующим образом: клозапин → оланзапин и кветиапин → рисперидон. При манифестации различных форм шизофрении длительная терапия клозапином приводит к значительному ослаблению психопатологических расстройств вплоть до доболезненного уровня, а при среднепрогредиентной 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 в наибольшей степени способствует «отщеплению» продуктивной симптоматики (апатический тип ремиссии), а структура ремиссий отличается меньшей выраженностью негативных расстройств, чем при приеме других атипичных нейролептиков. 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, эти данные свидетельствуют, что среди изученных атипичных нейролептиков (клозапин, рисперидон, оланзапин и кветиапин) максимальная сила антипсихотического эффекта достигается при терапии клозапином, что позволяет отнести его к антипсихотическим средствам высокой мощности. Сила инцизивного действия рисперидона, оланзапина и, особенно, кветиапина, ниже. Их можно рассматривать в качестве нейролептиков средней (рисперидон, оланзапин) и невысокой (кветиапин[10]) мощности.

Одновременно результаты исследования показали, что спектр действия клозапина[11] наиболее широк (симптомокомплексы различной структуры на разных этапах течения болезни — от ее манифестации до дефекта). Рисперидон и оланзапин наиболее эффективны при паранойяльном синдроме в рамках манифестации непрерывной шизофрении;

[10]Невысокая мощность антипсихотического эффекта кветиапина в проведенном исследовании, возможно, была связана с тем, что используемые дозы не превышали 600 мг в сутки.

[11]В исследовании был использован азалептин производства ОАО «Органика», Новокузнецк.

Таблица 4. **Сравнение специфического антипсихотического эффекта (специфичности действия) атипичных нейролептиков**

Уровень расстройств	Препараты			
	Клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин	Рисперидон, оланзапин, кветиапин	Оланзапин, кветиапин	Кветиапин
Невротические				
Аффективно окрашенные обсессии и фобии	++	+	++	++
Обсессии и фобии, лишенные эмоциональной окраски	++/+	+/—	+	+
Двигательные ритуалы, близкие к кататоническим стереотипиям	?	?	+	?
Тревога	+++	+	+++	+++
Деперсонализация	++	+	++	++
Субдепрессия	++	+/—	+	++
Психопатоподобное поведение	++/+	+/—	+	+
Психопатоподобное возбуждение	+++	—	++/+	++/+
Психотические				
Деперсонализация, дереализация, тревога при бредовом настроении и восприятии	+++	++	++	+
Подострые психозы (приступы) при длительном течении болезни	+++	++	++	+ / —
Острые параноиды и парафрении	+++	++/+	++/+	—
Паранойяльный синдром	++	+	+	—
Синдром психического автоматизма	++	+/—	+/—	—
Парафренный синдром	+	+/—	+/—	—
Вторичная кататония	+	—	?	—
Психотическое возбуждение	++	—	+	+/—
Расстройства, характерные для невротического и психотического регистров				
Нарушение стройности мышления	++/+	—	+/—	—

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

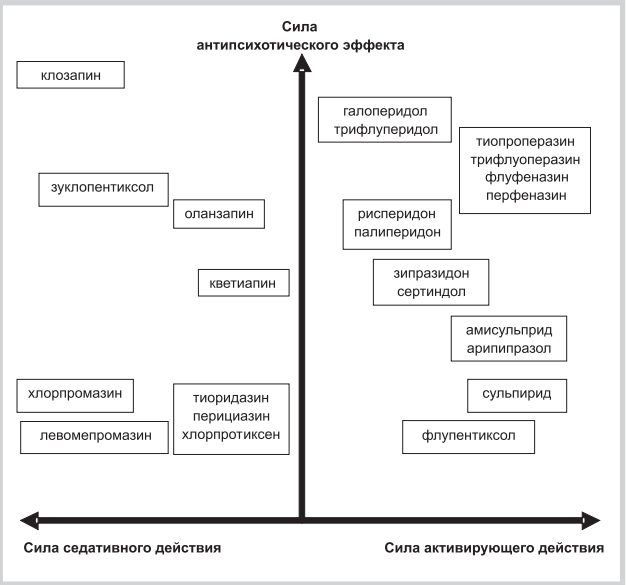
при неразвернутых острых психозах (бредовое настроение и восприятие в виде тревоги, деперсонализации и дереализации) и подострых приступах без выраженных нарушений стройности мышления на этапе «выгорания» шизофрении, протекающей приступообразно. К предикторам высокой эффективности кветиапина и оланзапина при вялотекущей шизофрении относятся навязчивости, деперсонализация и небредовая ипохондрия в сочетании с тревогой или субдепрессией. Оланзапин эффективен при двигательных навязчивостях, приближающихся к кататоническим стереотипиям. Специфичность действия рисперидона при вялотекущей шизофрении ограничивается неврозоподобной симптоматикой (табл. 4).

Отдельного обсуждения заслуживает распространенный в настоящее время принцип разделения нейролептиков на «типичные» и «атипичные». Эта классификация широко используется при выборе терапии, поскольку она основана на предполагаемом различии ряда эффектов антипсихотических средств. Клинические исследования демонстрируют, что атипичные нейролептики (в отличие от типичных) редко вызывают неврологические расстройства и способны ослаблять негативную симптоматику, а механизм их действия связан с одновременной блокадой дофаминовых и серотониновых рецепторов. Однако приходится признать условность противопоставления понятий «типичный» и «атипичный», поскольку представленные различия не являются безоговорочными. Часть традиционных нейролептиков обладает очень высоким сродством к серотониновым рецепторам (хлорпромазин, хлорпротиксен). Ряд атипичных нейролептиков блокирует исключительно дофаминовые рецепторы (амисульприд, сульпирид). Некоторые атипичные нейролептики (кветиапин) являются слабыми антагонистами рецепторов серотонина, и если руководствоваться нейрохимическим принципом, их следует отнести к типичным антипсихотическим средствам. Атипичные нейролептики рисперидон и палиперидон даже в средних дозах вызывают экстрапирамидные расстройства, тогда как их риск при применении некоторых типичных нейролептиков (хлорпромазин, хлорпротиксен, тиоридазин и др.) низок. Представленные противоречия определяют сложность четкого разграничения атипичных и типичных нейролептиков, что находит отражение в литературе. Например, сульпирид или левосульпирид, несмотря на общепризнанную «атипичность», иногда относят к традиционным нейролептикам [17, 18]. Флупентиксол или тиоридазин, обычно рассматривающиеся в группе типичных антипсихотических средств, причисляются некоторыми авторами [7, 8] к атипичным нейролептикам. Особый интерес вызывает обсуждение одного из критериев «атипичности» — способности ослаблять дефицитарную симптоматику. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что применение атипичных нейролептиков 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 атипичные нейролептики 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 [4, 13], однако дальнейшие исследования показали, что активизация, ресоциализация больных связана с уменьшением выраженности продуктивной симптоматики, а не проявлений «первичного» дефекта.

Наряду с классификациями нейролептиков, основанными на спектре терапевтического действия, предложена их систематика в зависимости от характера и тяжести побочных эффектов. Однако она распространена не широко. В Британском фармацевтическом справочнике (BNF) выделяются 3 группы препаратов: 1) нейролептики с выраженным седативным действием, умеренными холинолитическим и экстрапирамидным эффектами (алифатические фенотиазины); 2) нейролептики с умеренным седативным эффектом, выраженными холинолитическим и экстрапирамидным действием (пиперидиновые фенотиазины); 3) нейролептики со слабым седативным и холинолитическим действием, выраженным влиянием на экстрапирамидную систему (пиперазиновые фенотиазины, бутирофеноны, дифенилбутилпиперидины и др.).

Приведенные данные демонстрируют наличие нескольких подходов к систематике антипсихотических средств. Для врачей-практиков наибольший интерес представляют классификации, основанные на различии клинических эффектов. Соотнесение особенностей спектра психотропной активности того или иного нейролептика и клинико-психопатологических особенностей заболевания облегчает дифференцированный выбор терапии. Принципы разделения нейролептиков на группы по мощности, спектру психотропной активности, деление на атипичные и типичные нейролептики не являются взаимоисключающими, а выгодно дополняют друг друга, позволяя всестороннее оценить особенности психотропной активности антипсихотического средства. Для практики большое значение также имеют классификации, основанные на химическом строении нейролептиков и особенностях их нейрохимического действия, поскольку эти характеристики во многом определяют те или иные клинические эффекты. Однако необходимо признать, что эта зависимость не всегда является строгой, а врачам-практикам часто непросто разобраться в сложной химической структуре или в особенностях рецепторного связывания.



Последовательные ряды (континуумы) нейролептиков в зависимости от выраженности основного антипсихотического и дополнительных седативного и активизирующего эффектов.

В заключение необходимо отметить некоторую условность любой из разработанных в настоящее время систематик антипсихотических средств. Четкое разделение нейролептиков на отдельные группы не всегда возможно. В этой связи более полезно представление всех нейролептиков в виде их последовательных рядов (континуумов), которые характеризуются усилением или ослаблением того или иного клинического или нейрохимического эффекта от одного препарата к другому. Например, различие нейролептиков по выраженности инцизивного действия может быть представлено в виде последовательного ряда, на одном полюсе которого располагаются средства наименьшей мощности (алифатические фенотиазины), а на другом — наиболее мощный нейролептик клозапин. Сходным образом формируются ряды нейролептиков по силе седативного или активирующего эффектов (см. рисунок) [6]. Предложенная схема может быть использована в отношении разделения нейролептиков на типичные и атипичные, учитывая «оттенки» различий выраженности неврологических побочных эффектов и способности нивелировать негативные расстройства, а также разделения нейролептиков по профилю побочных эффектов или спектру нейрохимической активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В.* Фармакотерапия психических заболеваний. М: Медицина 1974; 472.
2. *Авруцкий Г.Я., Недува А.А.* Лечение психически больных. М: Медицина 1988; 528.
3. *Бальдасарини Р.Дж., Тарази Ф.И.* Медикаментозное лечение психозов и маний. В кн.: Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. М: Практика 2006; 382—411.
4. *Вертоградова О.П., Гофман Д.Я., Курапова Г.М. и др.* Лечение больных шизофренией стелазином. В сб.: Вопросы психофармакологии. Труды ГНИИПМ МЗ РСФСР. Т. XXXV. М: Государственный научно-исследовательский институт психиатрии МЗ РСФСР 1962; 175—198.
5. *Даншлов Д.С.* Терапия шизофрении (атипичные нейролептики и индивидуальная организация лечебного процесса). М: Миклош 2010; 320.
6. *Данилов Д.С., Тюльпин Ю.Г.* Лечение шизофрении. М: Медицинское информационное агентство 2010; 276.
7. Доказательная медицина (ежегодный справочник) (часть 2). М: Медиа сфера 2003; 241—272.
8. *Дробижев М.Ю., Мухин А.А.* Флупентиксол — назад в будущее. Еще один атипичный нейролептик? Психиатрия и психофармакотерапия 2003; 5: 1: 35—37.
9. *Каледа В.Г.* Место рисполепта в современной психофармакотерапии. М: НЦПЗ РАМН 2003; 37.
10. *Мосолов С.Н.* Основы психофармакотерапии. М: Восток 1996; 288.
11. *Мосолов С.Н.* Клинико-нейрохимическая классификация современных антипсихотических препаратов. Международный журнал медицинской практики 2000; 4: 35—38.

12. *Мосолов С.Н.* Полвека антипсихотической фармакотерапии: основные итоги и новые рубежи. В кн.: Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей (ред. русскояз. издания Мосолов С.Н.). London, New York: Taylor & Francis 2004; 14—49.

13. *Невзорова Т.А.* Значение минимальных доз аминазина при различных психотических и невротических состояниях. Труды I-го Московского медицинского института. Т. 15. М 1961; 43—52.

14. *Пантелеева Г.П., Бондарь В.В., Бологов П.В. и др.* Особенности клинического действия рисполепта конста при длительном лечении шизофренических и шизоаффективных психозов. Психиатрия 2006; 4—6: 33—45.

15. *Стал С.С.* Новые достижение в терапии шизофрении. В кн.: Шизофрения. Изучение спектра психозов (ред. Ancill R.J., Holliday S., Higenbottam J.). М: Медицина 2001; 154—170.

16. *Costall B., Naylor R.J.* Detection of the neuroleptic properties of clozapine, sulpiride and thioridazine. Psychopharmacologia 1975; 43: 1: 69—74.

17. *Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al.* World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: acute treatment of schizophrenia. World Journal Biological Psychiatry 2005; 6: 3: 132—191.

18. *Gabay M.P.* Galactogogues: medications that induce lactation. Journal Human Lactation 2002; 18: 3: 274—279.

19. *Hesslinger B., Walden J., Normann C.* Acute and long-term treatment of catatonia with risperidone. Pharmacopsychiatry 2001; 34: 1: 25—26.

20. *Janicak P.G., Davis J.M., Presckorn S.H. et al.* Принципы и практика психофармакотерапии. Киев: Ника-Центр 1999; 728.

21. *Joy C.B., Adams C.E., Lawrie S.M.* Haloperidol versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Review 2004; Issue 2.

22. *Maguire G.A.* Prolactin elevation with antipsychotic medications: mechanisms of action and clinical consequences. Journal Clinical Psychiatry 2002; 63: 4: 56—62.

23. *Roth B.L., Sheffler D.J., Potkin S.G.* Atypical antipsychotic drug actions: unitary or multiple mechanisms for «atypicality»? Clinical Neuroscience Research 2003; 3: 108—117.

24. *Thornley B., Rathbone J., Adams C.E. et al.* Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Review 2004; Issue 2.