

АНТИПСИХОТИКИ: МЕНЯЕМ СТАРЫЕ ПОКОЛЕНИЯ НА НОВУЮ КЛАССИФИКАЦИЮ?

М. Ю. Дробижев*, А. А. Овчинников**

* НИЦ ММА им. И. М. Сеченова (Москва),

** кафедра психиатрии и наркологии ФПК и ППВ НГМА (Новосибирск)

Современные классификации антипсихотиков во многом основываются на противопоставлении типичных (первого поколения) и атипичных (второго поколения) препаратов [1, 3]. При этом как в отечественной, так и в зарубежной литературе подчеркивается, что медикаментозные средства второго поколения обладают существенными преимуществами [6]. В частности указывают, что атипичные антипсихотики реже вызывают экстрапирамидные побочные эффекты и гиперпролактинемия, меньше связываются с D_2 -рецепторами в мезолимбических структурах, более эффективны в отношении негативных и депрессивных симптомов [1]. Подчеркивается также, что препараты первого поколения не способны воздействовать на когнитивные расстройства. В то же время атипичные антипсихотики эффективны в отношении и этих симптомов шизофрении [1].

Однако даже сторонники такой классификации признают ее недостатки [1]. Так, указывается, что некоторые атипичные антипсихотики (рисперидон) достаточно часто вызывают экстрапирамидные симптомы и гиперпролактинемия [1]. Напротив, такие типичные препараты, как тиоридазин, промазин очень редко приводят к развитию этих побочных эффектов [7]. Арипипразол превосходит галоперидол по аффинитету (способности присоединяться) к D_2 -рецепторам [9]. Метаанализ 52 рандомизированных контролируемых клинических исследований позволил заключить, что если препараты второго (амисульприд, клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин и сертиндол) и первого (представлены преимущественно галоперидолом и хлорпромазином) поколений сравнивать в целом, то они окажутся сопоставимы по эффективности и переносимости [11]. В другом подобном исследовании сделан вывод о том, что если одни атипичные антипсихотики превосходят нейролептики первого поколения в плане терапевтического воздействия, то другие – нет [10].

Представленные данные, позволили некоторым авторам прийти к заключению о том, что не существует четких критериев, позволяющих дифферен-

цировать типичные препараты от атипичных [12]. В основу новой классификации антипсихотиков предлагается положить современные представления о том, как эти медикаментозные средства воздействуют на основные звенья патогенеза шизофрении.

Так считается, что терапевтическое действие антипсихотиков направлено на снижение дофаминовой активности в мезолимбической системе (в первую очередь, в п.ассумбентс), приводящей к развитию позитивных симптомов рассматриваемого заболевания [18]. Для этого большинство препаратов (таблица), являющихся антагонистами D_2 -рецепторов, блокируют более чем 65% этих структур, предназначенных для восприятия дофамина [14]. В результате этот нейротрансмиттер оказывается «не у дел». Дофамин не может воздействовать на не D_2 -рецепторы и позитивные симптомы шизофрении редуцируются.

Однако терапевтическое действие рассматриваемых препаратов ограничивает побочные эффекты. В частности, блокада значительного количества (вероятно более 65%) D_2 -рецепторов в мезолимбической системе ведет к развитию ангедонии [18]. Дело в том, что в этой области находятся структуры, которые в ответ на воздействие дофамина, способны появлению ощущения удовлетворения. Если указанное действие нейротрансмиттера прекращается, то развивается ангедония.

Кроме того, длительная блокада большого количества D_2 -рецепторов в мезолимбических структурах может привести к формированию психозов «гиперчувствительности». Их возникновение связано с попытками заблокированного (а, значит, выключенного) нейрона восстановить межсинаптические связи. Для этого нейрональная клетка начинает повышать чувствительность своих D_2 -рецепторов и/или увеличивать их количество. В результате даже небольшой прирост дофаминовой активности под влиянием ситуационных факторов (прием любых продофаминергических препаратов, воздействие никотина, алкоголя и т.д.) приводит к появлению позитивных симптомов.

Механизмы действия антипсихотиков по данным литературы [7, 9, 18]

Антипсихотики	Воздействие на рецепторы и ферменты										
	антагонизм	парциальный агонизм		антагонизм				ингибирование обратного захвата			
		D2	D2	5-НТ1А	5-НТ2С	5-НТ2А	62	61	NA	D	5-НТ
Селективные сильные антагонисты D2-рецепторов											
галоперидол	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Неселективные умеренные антагонисты D2-рецепторов											
зуклопентиксол	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	
рисперидон	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	
палиперидон	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	
перфеназин	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	
трифлуоперазин	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	
флуфеназин	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	
левомепромазин	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	
тиоридазин	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	
флупентиксол	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	
оланзапин	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	
сертиндол	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	
хлорпротиксен	+	-	-	-	+	-	+	+	-	-	
хлорпромазин	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	
промазин	+	-	-	?	?	-	+	+	-	-	
перициазин	+	-	-	?	?	-	+	-	-	-	
Неселективные слабые антагонисты D2-рецепторов											
зипрасидон	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	
клозапин	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	
кветиапин	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	
Селективные парциальные агонисты/антагонисты D2-рецепторов											
амисульприд	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
сульпирид	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
Неселективные парциальные агонисты D2-рецепторов											
арипипразол	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	

Блокада более чем 72% D₂-рецепторов, отвечающих за регуляцию уровня пролактина в тубероинфандибулярном пути головного мозга, способствует выходу этого гормона из депо и его поступлению в кровь [14]. Этот побочный эффект формируется в результате того, что в физиологических условиях дофамин тормозит высвобождение пролактина. Если же D₂-рецепторы блокируются антипсихотиком, то указанный гормон выделяется из депо и поступает в кровь с развитием соответствующих симптомов.

Блокада более чем 78% D₂-рецепторов в структурах нигростриатума, отвечающих за регуляцию двигательной активности, ведет к развитию острых экстрапирамидных симптомов (нейролептический паркинсонизм, острая дискинезия и т.д.) [14]. В

случае длительной (свыше 3 мес.) блокады рассматриваемых рецепторов может формироваться поздняя дискинезия. Механизм развития этого осложнения связан с вышеописанной перестройкой дофаминовых нейронов, с формированием их гиперчувствительности.

Некоторые антипсихотики (таблица) не блокируют D₂-рецепторы, а являются их частичными агонистами [18]. Иными словами они имитируют воздействие дофамина на эти структуры. Однако частичный агонист воздействует на D₂-рецепторы слабее, нежели указанный нейротрансмиттер. В результате дофаминовая активность будет снижаться, а позитивные симптомы редуцироваться. Однако степень этой редукции будет скорее всего умеренной. Дело в том, что парциальный агонист всег-

да сохраняет часть дофаминовой активности. Зато терапевтическое воздействие этих антипсихотиков не должно сопровождаться такими побочными эффектами, как ангедония, психозы гиперчувствительности, гиперпролактинемия, острые экстрапирамидные симптомы и поздняя дискинезия [18]. Ведь частичные агонисты D_2 -рецепторов, могут сохранять дофаминовую активность не только в мезолимбической системе, но и в тубероинфандулярных структурах и нигростриатуме. Вместе с тем, и эти препараты не свободны от побочных эффектов. Так, на фоне несколько сниженной дофаминовой активности и сохранной или даже повышенной норадреналиновой активности в нигростриатуме возможно развитие акатизии.

Терапевтическое воздействие антипсихотиков на когнитивные (трудности с концентрацией внимания, снижение объема рабочей памяти, замедление информационных процессов, затрудненное абстрактное мышление, нарушение его плавности и содержательности), негативные (апатия, апатичность, уплощенный аффект, эмоциональная отгороженность, астения) и депрессивные (сниженное настроение, в том числе и с тревогой, психомоторная заторможенность, ангедония) симптомы связано с их возможностью восполнять дефицит дофаминовой, норадреналиновой и серотониновой активности в головном мозге и, прежде всего, в префронтальной коре [18].

В частности, частичные агонисты D_2 -рецепторов, имитируя воздействие на них дофамина, могут заменить этот нейротрансмиттер там, где его мало (таблица). Антипсихотики могут угнетать работу фермента, обеспечивающего обратный захват дофамина из межсинаптической щели. Соответственно, у этого нейротрансмиттера появляется возможность поддержать передачу возбуждения от одной нейрональной клетки к другой. В результате дофаминовая активность восстанавливается.

Более сложный механизм влияния на обмен дофамина связан с антагонизмом к серотониновым 5-HT_{2A} -рецепторам, одни из которых располагаются на дофаминовом, а другие на промежуточном ГАМК-нейроне, обеспечивающем взаимосвязь серотониновой и дофаминовой систем [18]. Серотонин, воздействуя на эти рецепторы, снижает активность дофаминового нейрона как напрямую (через 5-HT_{2A} -рецепторы на дофаминовом нейроне), так и опосредованно, затормозив выброс ГАМК (через 5-HT_{2A} -рецепторы на ГАМК-нейроне). Если же 5-HT_{2A} -рецепторы изолировать от воздействия нейротрансмиттера, заблокировав их антипсихотиками, то дофаминовый нейрон растормаживается. Это ведет к усилению выброса дофамина. В результате дофаминергическая активность возрастает.

Существует еще одна возможность увеличить количество дофамина в префронтальной коре. Эта возможность связана с серотониновыми 5-HT_{1A} -рецепторами [18]. Последние отвечают за саморегуляцию работы серотонинового нейрона. Серото-

нин, воздействуя на 5-HT_{1A} -рецепторы, тормозит активность собственного нейрона. Он перестает продуцировать нейротрансмиттер. В результате воздействие серотонина на уже упомянутые выше 5-HT_{2A} -рецепторы прекращается. Соответственно дофаминовый нейрон растормаживается. Сходного, хотя и более мягкого эффекта, можно добиться, если вместо серотонина на 5-HT_{1A} -рецепторы будет действовать их частичный агонист, в ослабленной форме имитирующий действие нейротрансмиттера. В результате активность серотонинового нейрона будет снижаться, а дофаминового возрастать.

Увеличить содержание дофамина в префронтальной коре можно, заблокировав серотониновые 5-HT_{2C} -рецепторы [18]. Они находятся на уже упомянутых выше промежуточных ГАМК-нейронах, соединяющих серотониновую и дофаминовую систему. Серотонин, воздействуя на эти рецепторы, возбуждает ГАМК-нейрон. Последний, в свою очередь, тормозит активность своего дофаминового «соседа». Блокируя серотониновые 5-HT_{2C} -рецепторы, некоторые антипсихотики мешают серотонину выполнить свои функции. Дофаминовый нейрон растормаживается, и количество дофамина возрастает.

Существенно меньше список механизмов, посредством которых антипсихотики могут влиять на обмен норадреналина. Один из них связан с α_2 -адренорецепторами [18]. Они являются аналогами 5-HT_{1A} -рецепторов, регулирующих активность серотониновых нейронов. Под действием норадреналина α_2 -адренорецепторы способны затормозить активность нейрона, на котором они располагаются. Если их блокирует антипсихотик, то нейрон растормаживается, начиная выделять нейротрансмиттер. Некоторые антипсихотики способны вызвать рост уровня норадреналина, угнетая его обратный захват из межсинаптической щели в нейрон. Аналогичного эффекта можно добиться с помощью препаратов, блокирующих упоминавшиеся выше серотониновые 5-HT_{2C} -рецепторы, расположенные на промежуточных ГАМК-нейронах, соединяющих серотониновую и норадреналиновую системы. При этом норадреналиновый нейрон растормаживается и его активность возрастает.

Возможности антипсихотиков воздействовать на обмен серотонина еще более ограничены. Так, препараты могут угнетать обратный захват серотонина из межсинаптической щели либо воздействовать на упомянутые выше регуляторные α_2 -адренорецепторы. Дело в том, что они располагаются не только на норадреналиновом, но и на серотониновом нейроне [18]. Норадреналин, воздействуя на α_2 -адренорецепторы, прекращает выброс серотонина. Если α_2 -адренорецепторы блокирует антипсихотик, то серотониновые рецепторы растормаживаются. При этом серотониновая активность повышается.

Реализации терапевтического воздействия антипсихотиков на когнитивные, негативные и депрес-

сивные симптомы препятствует их способность блокировать значительное количество D_2 -рецепторов. Если почти все D_2 -рецепторы окажутся заблокированными, то увеличение количества дофамина окажется напрасным. Этот нейротрансмиттер просто не сможет выполнять свою функцию медиатора между двумя дофаминовыми нейронами. Соответственно когнитивные, негативные и депрессивные симптомы могут сохраняться или даже усилиться. Аналогичным образом способность антипсихотиков блокировать α_1 -адренорецепторы может воспрепятствовать повышению норадреналиновой и серотониновой активности. Часть из этих рецепторов располагаются на норадреналиновых нейронах и являются постсинаптическими [18]. При их блокаде нейротрансмиттер не может исполнять функцию медиатора. Соответственно, даже возросшее количество норадреналина в межсинаптической щели не приведет к улучшению когнитивных, негативных и депрессивных симптомов. Некоторые из α_1 -адренорецепторов расположены на серотониновых нейронах [18]. Их функция связана с усилением активности этих клеток головного мозга. Если же эти рецепторы заблокированы антипсихотиком, то серотониновая активность снижается¹.

Возвращаясь теперь к проблеме классификации антипсихотиков, укажем, что они могут дифференцироваться в зависимости от наличия у них перечисленных выше терапевтических механизмов действия. В частности, могут быть выделены пять классов этих препаратов: селективные сильные антагонисты D_2 -рецепторов, неселективные умеренные антагонисты D_2 -рецепторов, неселективные слабые антагонисты D_2 -рецепторов, селективные парциальные агонисты/антагонисты D_2 -рецепторов, неселективные парциальные агонисты D_2 -рецепторов.

Примером первого класса антипсихотиков (селективные сильные антагонисты D_2 -рецепторов) является галоперидол. Терапевтический эффект этого препарата связан исключительно со стойкой блокадой значительного количества (более 78%) D_2 -рецепторов (селективность механизма действия). В результате галоперидол обладает мощным редуцирующим влиянием на позитивные симптомы шизофрении. Однако этот эффект галоперидола

будет (в силу выраженной блокады D_2 -рецепторов) сопровождаться развитием ангедонии, острых экстрапирамидных симптомов, а при длительном приеме – поздней дискинезией и психозами гиперчувствительности.

Рассматриваемый препарат не обладает какими-либо механизмами, способствующими восстановлению активности дофамина, норадреналина и серотонина в префронтальной коре (таблица). Более того, галоперидол является умеренным антагонистом α_1 -адренорецепторов. Соответственно, от этого антипсихотика (антагониста D_2 - и α_1 -рецепторов) следует ожидать скорее усиления когнитивных, негативных и депрессивных симптомов.

Наибольшее число антипсихотиков относятся к классу неселективных умеренных антагонистов. Все препараты из рассматриваемого класса в терапевтических дозах блокируют более 65% D_2 -рецепторов. В результате они способствуют редукции позитивных симптомов. Кроме того, они обладают другими механизмами (неселективные препараты), способствующими восстановлению активности дофамина, норадреналина и серотонина в префронтальной коре.

К сожалению, в современной литературе практически отсутствуют данные, позволяющие сопоставить рассматриваемые препараты по их аффинитету к D_2 -рецепторам. Определенным подспорьем в этом плане могут служить результаты программы ОКСАНА, содержащие сведения об отечественной практике использования антипсихотиков [2]. В ходе этого исследования установлено, что из большого числа медикаментозных средств рассматриваемого класса, имеющих в клинической практике на момент проведения работы, лишь зуклопентиксол, перфеназин, трифлуоперазин, оланзапин и рисперидон применяются в терапевтических дозировках. Суточные дозы остальных препаратов, как правило, являются низкими. Иными словами только зуклопентиксол, перфеназин, трифлуоперазин, оланзапин и рисперидон используются в качестве «настоящих» антипсихотиков.

Поскольку все пять перечисленных препаратов блокируют D_2 -рецепторы, то при их применении следует опасаться развития ангедонии, острых экстрапирамидных симптомов, гиперпролактинемии, а при длительном приеме – поздней дискинезии и психозов гиперчувствительности. Однако имеющиеся в справочниках данные свидетельствуют о том, что побочные эффекты (в первую очередь, острые экстрапирамидные симптомы, гиперпролактинемия, поздняя дискинезия), ассоциирующие с выраженным антагонизмом в отношении мест связывания дофамина, свойственны скорее зуклопентиксолу, перфеназину, трифлуоперазину и рисперидону [5]. Закономерно предположить, что при использовании в терапевтических дозах лишь эти препараты блокируют более 72% D_2 -рецепторов. Кроме того, зуклопентиксол, перфеназин, трифлуоперазин и рисперидон являются выраженными

¹ Реализации терапевтического воздействия антипсихотиков на когнитивные, негативные и депрессивные симптомы также препятствуют побочные эффекты. Однако эти побочные эффекты, как правило, не носят специфического для описанных механизмов действия характера. Например, к повышению аппетита, росту индекса массы тела может одновременно привести блокада серотониновых 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} -рецепторов, угнетение обратного захвата дофамина в гипоталамусе. К тому же результату ведут и иные механизмы действия антипсихотиков (например, блокада гистаминовых H_1 -рецепторов), напрямую не связанные с воздействием на когнитивные, негативные и депрессивные симптомы [18]. Соответственно, изложение рассматриваемых побочных эффектов, далеко выходит за рамки задач настоящей статьи.

антагонистами α_1 -адренорецепторов (таблица). В результате, несмотря на наличие механизмов действия, способствующих восстановлению активности дофамина, норадреналина и серотонина в префронтальной коре, использование этих антипсихотиков при когнитивных, негативных и депрессивных симптомах шизофрении может быть затруднено.

Характерные побочные эффекты оланзапина не связаны с развитием ангедонии, острых экстрапирамидных симптомов, гиперпролактинемии, а при длительном приеме – поздней дискинезии и психозов гиперчувствительности [5]. По всей вероятности, этот антипсихотик не способен связать более 72% D_2 -рецепторов. Иными словами, оланзапин блокирует достаточное количество этих рецепторов (более 65%) для создания терапевтических эффектов и недостаточное, чтобы развились побочные явления. Более того, у оланзапина низкий аффинитет к α_1 -адренорецепторам (таблица). При наличии двух механизмов, способствующих повышению дофаминовой и норадреналиновой активности, это открывает перед препаратом возможность использования как при позитивных, так и при когнитивных, негативных и депрессивных симптомах шизофрении, связанных с дефицитом указанных нейротрансмиттеров.

Возможные причины того, что существенная часть антипсихотических препаратов из рассматриваемого класса не используются в терапевтических дозах, связаны с тем, что их основные механизмы действия неотличимы друг от друга (таблица). Это положение относится к трифлуоперазину, флуфеназину, левомепромазину, тиоридазину и флупентиксолу. Сопоставимы по основным механизмам действия зуклопентиксол, рисперидон и перфеназин. В результате практически врачи могут переадресовать «избыточную» часть препаратов на реализацию потребностей в седативных, снотворных и иных медикаментозных средствах.

Ситуация усугубляется тем, что появляющиеся в этом классе новые антипсихотики зачастую не обладают инновационными механизмами действия. Так, палиперидон является метаболитом рисперидона и отличается от последнего лишь отсутствием одной гидроксильной группы [5]. Вследствие этого механизм действия палиперидона и рисперидона вполне сопоставим. Сертиндол, хотя и обладает двумя механизмами, позволяющими восполнять дефицит дофамина и норадреналина в префронтальной коре, снабжен все тем же ограничителем – блокадой α_1 -адренорецепторов, что существенно затрудняет использование препарата при когнитивных, негативных и депрессивных симптомах шизофрении (таблица).

Неселективные слабые антагонисты (клозапин, зипрасидон, кветиапин) не могут блокировать более 50% D_2 -рецепторов, даже когда их дозы приближаются к максимально рекомендуемым [1, 13]. Более того, связь клозапина и кветиапина с этими

рецепторами весьма неустойчива. Они быстро освобождают D_2 -рецепторы, и даже повышение суточных дозировок не может перекрыть этот процесс. Вследствие этого число заблокированных рецепторов постоянно остается низким [1, 15]. В результате слабые антагонисты практически невозможно использовать для лечения позитивных симптомов. Единственное исключение из этого правила – психозы гиперчувствительности. В этой ситуации, высока вероятность того, что рассматриваемые антипсихотики будут способствовать разблокированию дофаминовых нейронов, нормализации их активности, а соответственно, и редукции позитивных симптомов.

Кроме того, у низкого аффинитета к D_2 -рецепторам есть и другое преимущество. Антипсихотики, обладающие этим свойством, чрезвычайно редко провоцируют такие побочные эффекты как гиперпролактинемия, острые экстрапирамидные синдромы и поздняя дискинезия [18]. Наконец, отсутствие выраженного антагонизма к D_2 -рецепторам не препятствует реализации терапевтических свойств этих препаратов, связанных с повышением дофаминовой, норадреналиновой и серотониновой активности в префронтальной коре (неселективное действие). Соответственно, рассматриваемые антипсихотики предназначены скорее для редукции когнитивных, негативных и депрессивных симптомов. Причем, если исходить из количества имеющихся у препаратов механизмов действия, то наибольшую активность в плане редукции указанных расстройств должен демонстрировать зипрасидон. Следует, однако, иметь в виду, что все неселективные слабые антагонисты D_2 -рецепторов обладают способностью блокировать α_1 -адренорецепторы. В результате, в первую очередь, редукции будут подвергаться когнитивные, негативные и депрессивные симптомы, связанные с дефицитом дофамина.

Класс селективных парциальных агонистов/антагонистов представлен сульпиридом и амисульпридом. Считается, что терапевтический эффект этих антипсихотиков обусловлен, в первую очередь, взаимодействием с D_2 -рецепторами (селективность механизма действия) (таблица). Причем в низких дозах сульпирид и амисульприд являются парциальными агонистами этих рецепторов [18]. Они снижают повышенную (мезолимбическая система) и повышают сниженную (префронтальная кора) дофаминовую активность. В результате сульпирид и амисульприд в низких дозах способствуют умеренной редукции позитивных симптомов. Кроме того, их терапевтический эффект распространяется на когнитивные, негативные и депрессивные симптомы, но лишь те из них, которые обусловлены дефицитом дофаминовой активности.

В высоких дозах сульпирид и амисульприд являются антагонистами D_2 -рецепторов [18]. Соответственно, их использование сопряжено с уже описанными выше терапевтическими и побочными

эффектами. В силу этого, а также из-за того, что в арсенале антипсихотических средств имеется большое количество антагонистов D_2 -рецепторов, использование сульпирида и амисульприда в высоких дозах вряд ли оправдано как с психофармакологических, так и фармакоэкономических позиций. Наибольшие перспективы имеет применение рассматриваемых антипсихотиков в невысоких суточных дозировках. Следует, однако, иметь в виду, что парциальный агонизм к D_2 -рецепторам у сульпирида и амисульприда является малоизученным механизмом действия.

В частности, неизвестно при каких дозах этот механизм реализуется. Так, предполагается, что амисульприд является парциальным агонистом D_2 -рецепторов, если его назначать в дозах меньше 10 мг на кг веса тела [16]. Если этот показатель достигает 40–80 мг на один кг, то препарат становится антагонистом D_2 -рецепторов. Хотя эти рекомендации кажутся достаточно простыми, их анализ свидетельствует об обратном. Во-первых, не совсем ясно, как подбирать дозу препарата, если вес тела у больных психическими заболеваниями, часто колеблется в широких пределах. Во-вторых, непонятно, сколь малое количество антипсихотика можно назначить без ущерба для его эффективности. В-третьих, представленные рекомендации делают весьма сложной процедуру титрования дозы. Обычно, лечение антипсихотиками начинают с низких дозировок, постепенно повышая их до терапевтических. В ситуации с амисульпридом, такой подбор необходимого количества препарата может привести лишь к снижению вероятности того, что это медикаментозное средство является парциальным агонистом D_2 -рецепторов.

Еще большие препятствия на пути клинического использования сульпирида и амисульприда связаны с существованием у них побочных эффектов, которые трудно ожидать от препаратов с рассматриваемым механизмом действия. Имеется в виду гиперпролактинемия, свойственная, как о том уже указывалось выше, лишь антагонистам D_2 -рецепторов. Для объяснения этой мало понятной особенности действия сульпирида и амисульприда предложена специальная гипотеза [16]. Она исходит из того, что эти антипсихотики в отличие от других не обладают липофильностью. Соответственно, сульпирид и амисульприд с трудом проникают через гематоэнцефалический барьер в головной мозг. Зато они легко накапливаются в области гипофиза, которая лежит вне этого барьера. Предполагается, что здесь сульпирид и амисульприд в любых суточных дозировках будут не парциальными агонистами, а антагонистами находящимися здесь D_2 -рецепторов, что и приводит к развитию гиперпролактинемии.

Последний из пяти классов антипсихотиков представлен арипипразолом. Этот препарат в отличие от сульпирида и амисульприда на всем диапазоне терапевтических доз является парциальным агонистом D_2 -рецепторов, снижающим дофаминовую

активность в мезолимбической системе, а, следовательно, способствует умеренной редукции позитивных симптомов [18]. Кроме того, арипипразол обладает целым набором свойств, способствующих восстановлению активности всех трех наиболее значимых в плане купирования негативных, когнитивных и депрессивных симптомов нейротрансмиттеров (дофамина, норадреналина и серотонина) в префронтальной коре (неселективный парциальный антагонист D_2 -рецепторов) (таблица). При этом следует иметь в виду, что арипипразол не блокирует D_2 -рецепторы и обладает слабым аффинитетом к α_1 -адренорецепторам (таблица). В результате его благоприятное влияние на обмен дофамина, норадреналина и серотонина в префронтальной коре будет вероятно полнее, чем у всех известных антипсихотиков (включая zipрасидон и оланзапин).

Представленная классификация вовсе не противоречит существующим дифференциациям антипсихотиков, а скорее основывается на их достижениях. Так, в зарубежной и в отечественной традиции рекомендуют выделять внутри типичных антипсихотиков высоко-, средне- и низкопотентные препараты, отличающиеся по их способности блокировать D_2 -рецепторы, а следовательно и по эффективности при купировании позитивных симптомов [8]. Атипичные препараты подразделяют на медикаментозные средства, влияющие на ограниченное (селективные) и большое (мультирецепторные) число рецепторов [4]. Кроме того, в пределах представленной классификации находят свое место многие традиционные эффекты антипсихотиков (глобальный и избирательный антипсихотические, активирующий, когнитотропный, депрессогенный и т.д.) [6]. Причем все эти эффекты получают патогенетическое обоснование. Так, глобальное антипсихотическое, экстрапирамидное и отчасти соматотропные действия связаны со снижением дофаминовой активности в различных структурах головного мозга, депрессогенное – с блокадой D_2 - и α_1 -адренорецепторов, избирательное (селективное), активирующее, когнитотропное – со способностью восполнять в префронтальной коре дефицит нейротрансмиттеров (дофамина, норадреналина и серотонина).

Использование новой классификации антипсихотических препаратов позволяет уйти от бесплодной, особенно в свете представленных выше механизмов действия, дискуссии о том, какие именно антипсихотики являются атипичными: блокирующие серотониновые 5-HT_{2A} -рецепторы, парциальные агонисты серотониновых 5-HT_{1A} -рецепторов или парциальные агонисты D_2 -рецепторов [18]. Кроме того, представленная классификация носит открытый для дискуссии характер и легко поддается модификации при появлении новых данных, например, о сравнительной способности препаратов блокировать D_2 -рецепторы. В частности, если по этому показателю зуклопентиксол, перфеназин,

трифлуоперазин, рисперидон, палиперидон, сертиндол окажутся сопоставимы с галоперидолом (или немногим уступят ему), то представляется целесообразным выделить для них еще один класс антипсихотиков: неселективные сильные антагонисты D₂-рецепторов. Возможно также, что некоторые умеренные антагонисты D₂-рецепторов (тиоридазин, хлорпротиксен, хлорпромазин, промазин) следует отнести скорее к антипсихотикам слабо блокирующим указанные структуры связывания дофамина.

С помощью новой классификации можно выявить и другие существенные лакуны в наших представлениях об антипсихотиках. Так, некоторые из давно известных неселективных умеренных антагонистов D₂-рецепторов (хлорпротиксен, хлорпромазин, а возможно и промазин), обладают широким набором механизмов, позволяющих увеличивать в префронтальной коре содержание дофамина, норадреналина и серотонина (таблица). Соответственно, они могут использоваться для купирования когнитивных, негативных и депрессивных симптомов шизофрении. Вместе с тем, существует явный недостаток исследований по данному аспекту клинического применения антипсихотиков.

Другой пример связан с новым препаратом – арипипразолом. Исходя из представленной классификации, этот антипсихотик не столько снижает дофаминовую активность, сколько является ее регулятором. В результате арипипразол может оказаться препаратом выбора в случае развития симптомов шизофрении, патогенез которых связан как со снижением дофаминовой активности, так и ее повышением. Имеются в виду не рассматриваемые в настоящей статье кататония (по некоторым данным

обусловленная резким падением дофаминовой активности [17]), недифференцированная шизофрения (пример явного дисбаланса дофаминовой активности), шизотипическое расстройство с негативными симптомами (дефицит дофаминовой активности) и навязчивостями (повышенная дофаминовая активность). Очевидно, что и в этих случаях требуются интенсивные исследования для подтверждения терапевтической эффективности антипсихотика.

Представленная классификация может быть использована и в практической деятельности. Действительно, дифференциация позволяет достаточно адекватно осуществлять индивидуальный выбор препарата в зависимости от клинической картины шизофрении, включая преобладающие симптомы (позитивные, когнитивные, негативные, депрессивные), а также от наличия или отсутствия некоторых основных осложнений психофармакотерапии.

Вполне возможно использовать классификацию и для определения потребности больших контингентов больных. Так, для лечения больных шизофренией в стационаре, где осуществляется купирующая терапия, прежде всего, позитивных симптомов, предпочтительны сильные и умеренные антагонисты D₂-рецепторов. Напротив, курация пациентов, охваченных программой дополнительного лекарственного обеспечения и/или наблюдающихся в амбулаторных условиях, у которых преобладают когнитивные, негативные и депрессивные симптомокомплексы, требует назначения некоторых умеренных (оланзапин), а также слабых антагонистов этих рецепторов. Особым преимуществом здесь могут пользоваться парциальные агонисты D₂-рецепторов (арипипразол).

ЛИТЕРАТУРА

1. Джонс П.Б., Бакли П.Ф. Шизофрения. Клиническое руководство. Пер. с англ. / Под ред. С.Н. Мосолова. М.: Медпрессинформ, 2008. 192 с.
2. Дробижев М.Ю., Наркевич Е.М. Программа ОКСАНА: характеристика исследования и его результаты // Психиатрия и психофармакотерапия. 2007. Т. 9, № 5. С. 26–32.
3. Смулевич А.Б. Лечение вялотекущей шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. 2000. Т. 2, № 5. http://old.consilium-medicum.com/media/psycho/00_05/134.shtml
4. Снедков Е.В. Атипичные антипсихотики: поиск решения старых и новых проблем // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006. Т. 8, № 4. http://old.consilium-medicum.com/media/psycho/06_04/45.shtml
5. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М., 2009.
6. Стандарты оказания помощи больным шизофренией / Под ред. В.Н. Краснова, И.Я. Гуровича, С.Н. Мосолова, А.Б. Шмуклера. М., 2006.
7. Bazire S. The professionals' pocket handbook and aide memoire. Fivepin, Salisbury, 2005. 392 p.
8. Bouman W.P., Pinner G. Use of atypical antipsychotic drugs in old age psychiatry // *Advances in Psychiatric Treatment*. 2002. Vol. 8. P. 49–58.
9. Correll C.U. Antipsychotic use in children and adolescents: Minimizing adverse effects to maximize outcomes // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 2008. Vol. 47, N 1. P. 9–20.
10. Davis J.M., Chen N., Glick I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003. Vol. 60, N 6. P. 553–564.
11. Geddes J., Freemantle N., Harrison P., Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis // *BMJ*. 2000. N 321 (7273). P. 1371–1376.
12. Jindal R.D., Keshavan M.S. Classifying antipsychotic agents. Need for new terminology // *CNS Drugs*. 2008. Vol. 22, N 12. P. 1047–1059.
13. Kapur S., Zipursky R.B., Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 1999. Vol. 156, N 2. P. 286–293.
14. Kapur S., Zipursky R., Jones C. et al. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 2000. Vol. 157. P. 514–520.
15. Osman A.A., Khurasani M.H. A positron emission tomography study of Quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D₂ receptor occupancy // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2000. Vol. 57, N 6. P. 553–559.
16. Moeller H.J. Amisulpride: limbic specificity and the mechanism of antipsychotic atypicality // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2003. Vol. 27, N 7. P. 1101–1111.
17. Osman A.A., Khurasani M.H. Lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. A dopamine receptor shutdown hypothesis // *Br. J. Psychiatry*. 1994. Vol. 165. P. 548–550.
18. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. 3rd ed. Cambridge University Press, 2008. 1117 p.

АНТИПСИХОТИКИ: МЕНЯЕМ СТАРЫЕ ПОКОЛЕНИЯ НА НОВУЮ КЛАССИФИКАЦИЮ?

М. Ю. Дробижев, А. А. Овчинников

Современные классификации антипсихотиков основываются на противопоставлении типичных (первого поколения) и атипичных (второго поколения) препаратов. Между тем, однозначность критериев, позволяющих осуществлять такую дифференциацию, подвергается сомнению. Предложена новая классификация антипсихотиков в зависимости от их механизмов действия. Так выделяются: селектив-

ные сильные антагонисты D2-рецепторов, неселективные умеренные антагонисты D2-рецепторов, неселективные слабые антагонисты D2-рецепторов, селективные парциальные агонисты/антагонисты D2-рецепторов, неселективные парциальные агонисты D2-рецепторов.

Ключевые слова: антипсихотики, классификация, механизмы действия, шизофрения.

ANTIPSYCHOTICS: REPLACING THE OLD GENERATIONS WITH A NEW CLASSIFICATION?

M. Yu. Drobizhev, A. A. Ovchinnikov

Current classifications of antipsychotics are based on distinction between typical (first generation) and atypical (second generation) antipsychotics. However, this differentiation and the criteria for it seem rather doubtful. The authors propose another classification of antipsychotics based on mechanisms of their action. Thus, they distinguish: powerful

selective D2-receptor antagonists, moderate non-selective D2-receptor antagonists, light non-selective D2-receptor antagonists, partial D2-receptor agonists/antagonists, partial non-selective D2-receptor agonists.

Key words: antipsychotics, classification, mechanism of action, schizophrenia.

Дробижев Михаил Юрьевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИЦ ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова;
e-mail: dmyu2001@mail.ru

Овчинников Анатолий Александрович – профессор кафедры психиатрии и наркологии ФПК и ППВ Новосибирской ГМА;
e-mail: anat1958@mail.ru