**К проблеме отграничения новых нейролептиков от классических. Сопоставление клинического и нейрохимического подхода**

Введение

Новые, или атипичные, нейролептики за последние годы стали неотъемлемой частью лечения больных шизофренией. Причины популярности этих соединений у психиатров хорошо известны и сводятся, во-первых, к отсутствию возникновения неврологических побочных эффектов, характерных для классических нейролептиков, во-вторых, обусловлены и тем, что при их применении можно рассчитывать на наступление какого-то улучшения у больных шизофренией с явлениями терапевтической резистентности и негативной симптоматикой.

**Курабельна ли негативная симптоматика?**

Общеизвестно, что негативную симптоматику у больных шизофренией ранее было принято рассматривать как инкурабельную. Более того, классические нейролептики в зависимости от уровня применяемой дозы могли привносить в психопатологическую картину психоза изменения, которые сами по себе можно было принять за негативные явления, или дефект. Не случайно в этой связи некоторые авторы говорили о развитии фармакогенной депрессии или даже фармакогенного дефекта. Это наиболее часто возникало при применении высоких доз хлорпромазина (аминазина). Облик подобных "залеченных" аминазином больных шизофренией хорошо известен и не требует повторного описания.

Целесообразно подчеркнуть, что для традиционных нейролептических препаратов вообще характерна закономерность, связывающая диаметрально противоположные эффекты с уровнем применяемых доз. Так, неоднократно подчеркивалось, что в малых дозах традиционные нейролептики, такие как трифлуоперазин, этаперазин, фторфеназин, галоперидол оказывают стимулирующее, активирующее, растормаживающее действие, тогда как по мере повышения дозы усиливается собственно антипсихотический эффект и более вероятно развитие седации.

**Связывание различными нейролептиками 5-НТ 2А -рецепторов, D 2 -ДА-рецепторов и отношение связывания 5-НТ 2А /D 2 -ДА (по данным из статьи Richelson, 1996)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препарат**  | **Блокада 5-НТ2А- рецепторов**  | **Блокада D2-ДА- рецепторов**  | **Отношение блокады 5-НТ 2А /D 2 -ДА**  |
| Сертиндол  | 260  | 220  | 1,18  |
| Рисперидон  | 170  | 33  | 5,15  |
| Хлорпромазин  | 71  | 5,3  | 13,4  |
| Клозапин  | 63  | 0,56  | 112,5  |
| Локсапин  | 59  | 1,4  | 42,14  |
| Оланзапин  | 25  | 9,1  | 2,75  |
| Флуфеназин  | 5,3  | 125  | 0,04  |
| Тиордазин  | 4,5  | 3,8  | 1,18  |
| Галоперидол  | 2,8  | 25  | 0,11  |
| Цис-тиотиксен  | 0,8  | 222  | 0,004  |
| Кветиапин  | 0,34  | 0,63  | 0,54  |
| Молиндон  | 0,02  | 0,8  | 0,025  |

Вообще, соотношению стимулирующего и седативного компонентов придавалось едва ли не основополагающее значение, и с учетом этих компонентов создавались различные клинические классификации не только нейролептиков, но и антидепрессантов, и транквилизаторов. Это привело к рекомендациям по назначению малых доз классических нейролептиков больным шизофренией с явлениями вялости, заторможенности, при снижении психической активности и различной степени выраженности апатоабулических состояний. При выраженном дефекте стремились назначать препараты с сильным растормаживающим компонентом в спектре действия, в частности, тиопроперазин (мажептил), пипотиазин (пипортил), перфеназин (этаперазин), сульпирид (эглонил) и флупентиксол (флуанксол).

Существенно, что некоторые из традиционных нейролептиков, такие как тиоридазин, сульпирид и флупентиксол в субтерапевтических дозах, т.е. в недостаточных для наступления собственно антипсихотического эффекта, оказывали и антидепрессивное действие. Не случайно, наверное, это позволило некоторым авторам назвать их переходными, в том смысле, что они занимают промежуточное место между нейролептиками и антидепрессантами.

Возникает закономерный вопрос, можно ли указанный выше активирующий, растормаживающий эффект некоторых классических нейролептиков считать антинегативным? Иначе говоря, насколько правомерно считать некоторые старые хорошо известные нейролептики атипичными?

**Критерии негативной симптоматики**

Для ответа на него необходимо кратко остановиться на критериях негативной симптоматики и рассмотреть основные негативные симптомы, которые принято выделять в современных психометрических шкалах, а также установить возможные различия в спектре действия атипичных и классических стимулирующих нейролептиков.

Но вначале целесообразно напомнить определение атипичного нейролептика. К ним относят препараты, эффективно устраняющие как продуктивную, так и негативную симптоматику и не вызывающие побочных неврологических эффектов (Meltzer, 1996).

Единого разделяемого всеми авторами понятия негативной симптоматики просто не существует. Единство затрагивает лишь то, что большинство исследователей единодушно признает, что существует, по крайней мере два типа негативной симптоматики – первичная, обусловленная непонятой пока сущностью шизофренического процесса, и вторичная, вызванная продуктивной, аффективной симптоматикой либо даже побочным действием нейролептиков (Marneros, 1997).

С другой стороны, вопрос о том, какие именно признаки шизофренического процесса должны считаться негативными, остается до конца не решенным, и разными авторами решается различно в зависимости от используемых психометрических шкал.

Так, в шкале PANSS к ним относят притупленный аффект, эмоциональный аутизм, снижение коммуникационных способностей (плохой раппорт), социальную отгороженность, нарушения абстрактного мышления, снижение спонтанности и непрерывности речи и стереотипное мышление (Kay и соавт., 1987), тогда как в шкале SANS – алогию, аффективное уплощение, апатию, ангедонию, асоциальность и нарушения внимания (Andreasen, 1989).

Еще больше разночтений в отношении негативной симптоматики существует в шкале BPRS (Overall и Gorham, 1962). Не останавливаясь на всех этих противоречиях, отметим, что, на наш взгляд, они имеют объективные трудности, среди которых основное место занимает слабая структурированность негативной симптоматики по сравнению с продуктивной. Здесь мы имеем в виду то, что четких границ между отдельными негативными симптомами провести просто невозможно и выделение какого-нибудь одного признака среди других подразумевает неизбежное вторжение в семантическое поле других признаков и т.д.

**Влияние атипичных нейролептиков на негативную симптоматику**

Возвращаясь к атипичным и классическим нейролептикам, следует учитывать так называемые негативные признаки, на которые они оказывают благотворное действие. При этом, если классические препараты могут приводить к повышению психической активности больных, что находит свое выражение в снижении вялости, заторможенности и за счет этого отгороженности, то атипичные нейролептики, на наш взгляд, в значительной мере улучшают коммуникационные способности больных шизофренией, что их и отличает от традиционных препаратов.

В этой связи показательны наши неопубликованные данные. Рисперидон и кветиапин в течение 6-недельного курса терапии приводили к снижению выраженности двух так называемых речевых негативных признаков. При этом "снижение спонтанности и непрерывности в беседе" снижалось на 59 и 53% соответственно, а редукция другого признака – "снижение общительности" – для препаратов составила 52 и 34% соответственно. В то же время самым торпидным и мало обратимым был признак "нарушения абстрактного мышления", который снижался на 24 и 25%.

Здесь могут обоснованно возникнуть возражения, что улучшение коммуникационных функций у больных шизофренией может носить вторичный характер и возникать за счет первичного стимулирующего эффекта. Тем не менее следует иметь в виду, что при терапии новыми препаратами возникало не просто усиление малопонятной речевой продукции, как можно было ожидать при применении традиционных стимулирующих препаратов, а нормализовалось использование речевых функций по своему назначению. Речь приобретала все более и более содержательный оттенок, начинала нести определенную семантическую информацию, чего не наблюдалось при использовании старых нейролептиков. Этому в какой-то мере соответствовало и улучшение показателя "нарушения абстрактного мышления", хотя они были менее выражены.

Более того, как оказалось, по мере длительного применения рисперидона (до 1 года) наблюдается нормализация одного из нейрокогнитивных тестов, отражающего способность давать адекватные ассоциации и осуществлять беглую речь (см. далее). Это в определенной мере также подтверждает предположение о первичном тропизме атипичных нейролептиков к измененным функциям речи у больных шизофренией.

Таким образом, атипичные нейролептики в отличие от традиционных препаратов кардинально изменяют функцию речевого общения у больных шизофренией. Это, вероятно, и является одним из атрибутов атипичных нейролептиков, хотя данное предположение нуждается в специальных исследованиях.

**Значение характера побочных эффектов**

Переходя к значению характера побочных неврологических эффектов, следует отметить, что часть старых активирующих нейролептиков (перфеназин, фторфеназин, тиопроперазин, флупентиксол) по мере повышения доз приводят к появлению классической экстрапирамидной симптоматики. Это, на наш взгляд, также не позволяет рассматривать их как атипичные. Правда, тиоридазин (сонапакс) и сульпирид (эглонил) практически не вызывают экстрапирамидного синдрома. В отношении тиоридазина это легко объяснить, поскольку препарат сам по себе обладает выраженным холинолитическим эффектом и, таким образом, действует как корректор своих же побочных эффектов. Сульпирид, по-видимому, действительно свободен от побочных экстрапирамидных эффектов, но вопрос о его антинегативном эффекте пока не получил однозначного решения.

Интересно, что новые (атипичные) нейролептики, если и вызывают побочные неврологические эффекты, то наиболее частым является нейролептическая акатизия. Острые дистонии (дискинезии), нейролептический паркинсонизм и поздняя дискинезия при применении этих препаратов практически не возникают, если они применяются в правильном режиме доз. Напротив, необоснованное завышение доз рисперидона может приводить к развитию экстрапирамидного синдрома в виде умеренного паркинсонизма, но это наблюдается крайне редко.

Механизм развития нейролептической акатизии до конца не ясен, хотя известно, что корректоры холинолитического ряда при этом осложнении не помогают, тогда как наиболее обоснованным является назначение b-адреноблокаторов, в частности, анаприлина (пропранолола) до 40–80 мг в сутки.

Поздняя дискинезия под влиянием атипичных (новых) нейролептиков не только не появляется, но, если была раньше, эффективно разрешается. Это, на наш взгляд, также позволяет отграничить новые нейролептики от классических с активирующим эффектом.

**Атипичные нейролептики и познавательная функция**

В последнее время, однако, помимо указанных особенностей выделяют еще одну. К ней относят благотворное влияние атипичных нейролептиков на протекание нейрокогнитивных процессов у больных шизофренией (Meltzer и McGurk, 1999).

Именно последняя особенность и отличает принципиально атипичные нейролептики от классических препаратов. Последние, как известно, сами по себе вызывают значительное ухудшение нейрокогнитивных процессов. При этом нарушается выполнение специальных тестов, требующих мобилизации исполнительных функций, функций речи, оперативной памяти и внимания. Существенно, что корректоры холинолитического ряда (паркопан, акинетон) сами по себе не только не улучшают, но и ухудшают показатели нейрокогнитивного функционирования. Отрицательный эффект оказывают и транквилизаторы бензодиазепинового ряда и антидепрессанты. Поэтому атипичные нейролептики в этом плане являются пока единственным исключением. Во всяком случае, увеличивающийся поток публикаций по новым антипсихотическим препаратам продолжает подтверждать их эффективность в плане устранения нейрокогнитивных нарушений у больных шизофренией по мере длительного применения.

Вероятно, что часть нейрокогнитивных расстройств (каких именно, еще предстоит выяснить) является показателями, коррелирующими не столько с психическим состоянием больных, сколько с параметрами, отражающими особую предрасположенность к заболеванию шизофренией. Ранее подобные характеристики в специальной психиатрической литературе получили название trait markers и противопоставлялись state markers, т.е. показателям статуса больного. Подобная дихотомия соприкасается с представлениями А.В.Снежневского (1973) о "Nosos et pathos schizophreniae", что подразумевает наличие особого типа мышления и даже изменений личности у здоровых родственников больных шизофренией. Иначе говоря, даже при явном отсутствии указаний на манифестные психозы у близких родственников больных шизофренией, в их мышлении можно увидеть особую специфику, близкую к больным шизофренией, а в образе жизни – особый стиль, который ранее в немецкоязычной литературе получил название "verschrobenheit".

Основываясь на предварительных результатах исследования и обширных данных литературы, можно предположить, что атипичные нейролептики по гамме своих клинических эффектов адресуются не только к психопатологической симптоматике в традиционном понимании, но и к познавательным нарушениям на субклиническом уровне у здоровых родственников больных шизофренией и больных в преморбидном периоде. Данное предположение носит сугубо умозрительный и спекулятивный характер, тем не менее, если оно будет подтверждено, то атипичные нейролептики можно будет использовать как профилактические препараты в группах риска по шизофрении, т.е. у родственников первой степени родства.

Возвращаясь к атипичным нейролептикам, следует сказать, что именно они (рисперидон, кветиапин и оланзапин) позволяют нормализовать протекание познавательных функций у больных шизофренией и именно в этом состоит их принципиальное отличие от старых нейролептиков, в том числе и переходных. Во всяком случае, данные литературы по эффективному влиянию таких препаратов, как тиоридазин, сульпирид и флупентиксол, на нейрокогнитивные процессы при шизофрении пока отсутствуют. Из этого следует, что указанные старые препараты не могут пока с полным основанием считаться атипичными, хотя не исключено, что и в этой области они могут вызывать положительный эффект.

**Механизм действия и клинический эффект**

Весьма интригующим в психофармакологии остается вопрос о соотношении механизма действия того или иного препарата со спектром вызываемых им клинических эффектов.

Применительно к традиционным нейролептикам ответ на данный вопрос был получен давно, и сейчас считается, что их механизм действия имеет одну общую особенность – способность блокировать D 2 -дофаминергические рецепторы. В отношении новых нейролептиков все остается гораздо сложнее, хотя определенные предположения имеются.

Полагают, что в механизме действия атипичных нейролептиков далеко не последнюю роль играет их способность блокировать 5-НТ 2А -серотонинергические рецепторы. Действительно, для большинства новых нейролептиков это является как бы их общим знаменателем. Проблема, однако, усложняется тем, что подобное свойство наблюдается не только у атипичных, но и у некоторых классических нейролептиков.

В этой связи было предположено, что большее значение имеют не показатели абсолютного связывания нейролептиками 5-НТ- 2А -рецепторов, а отношение этого показателя к величине связывания D 2 -дофаминергических рецепторов.

Основные данные по этим закономерностям представлены ниже в таблице для большинства атипичных и некоторых традиционных антипсихотических препаратов.

Как следует из представленной таблицы, действительно, способность блокировать серотонинергические рецепторы в наибольшей мере характерна для атипичных нейролептиков, хотя достаточно сильно выражена и у таких классических препаратов, как хлорпромазин (3-е место) и локсапин (4-е место). В то же время у атипичного препарата кветиапин эта способность выражена весьма слабо (2-е место от конца).

Не дает полного представления и способность связываться с ДА-рецепторами, равно как и значение отношений связывания с серотонинергическими рецепторами к дофаминергическим рецепторам. Примечательно, что по значению последнего показателя хлорпромазин превосходит в 2,6 раза рисперидон, 11,4 раза сертиндол, 4,9 раза оланзапин и 24,8 раза кветиапин. Иначе говоря, если следовать предложенной парадигме, согласно которой у атипичных нейролептиков тропизм к серотонинергическим рецепторам должен превышать сродство к D 2 -ДА-рецепторам, то хлорпромазин, как и локсапин, с полным основанием должен считаться атипичным нейролептиком, что звучит как нонсенс.

С другой стороны, кветиапин, у которого показатели этого отношения составляют менее 1, должен рассматриваться как классический нейролептик, что также противоречит клинической реальности.

Таким образом, можно считать, что соответствия между клиническим и нейрохимическим подходом в оценке принадлежности препаратов к группе типичных или атипичных не существует. Очевидно, в расчет необходимо принимать комплекс и других нейрорецепторных взаимодействий и именно из этого и может возникнуть относительно правильное представление о месте препарата в системе координат по "типичности-атипичности". Вполне вероятно, что определяющим здесь будет конечный результат взаимодействия нескольких нейромедиаторных систем, что еще требуется установить.

С другой стороны, категория "типичности-атипичности" основана пока исключительно на клинических закономерностях, биологическая суть которых пока еще не ясна. Это в конечном счете указывает на то, что различия между классическими и атипичными нейролептиками могут носить весьма условный и количественный характер, что не позволяет говорить о жестком противопоставлении этих групп препаратов.