**С**овременные концепции этиологии шизофрении, как известно, сводятся к представлениям о существовании нарушенийна нейрохимическом уровне, а именно дофаминергической и серотонинергической нейротрансмиссии (рис. 1).
В отличие от традиционных нейролептиков, воздействующих в основном на дофаминергические рецепторы, нейролептики нового поколенияотличаются способностью в большей степени блокировать серотониновые рецепторы, что наряду с блокадой дофаминергических рецепторов способствует редукции нетолько позитивных психопатологических расстройств, но также и негативных проявлений.
Первым нейролептиком с такими свойствами является рисперидон(рисполепт) (рис. 2). Важно отметить, что рисполепт, обладающий преимущественным воздействием на серотонинергические и дофаминергическиесистемы, вступает во взаимодействие с определенными разновидностями дофаминовых рецепторов (D2, D3), способствуя таким образом адекватномулечебному влиянию на позитивные симптомы шизофрении. При этом благодаря неполной блокаде D2-рецепторов антипсихотический эффект режесопровождается формированием экстрапирамидных побочных явлений, поздней дискинезии, а также нежелательных реакций, связанных с повышением уровняпролактина. Преимущественный антагонизм к 5-НТ2А обусловливает более выраженное действие в отношении социальной активности и когнитивных функций посравнению с другими атипичными нейролептиками. В то же время рисполепт не вступает в значимые взаимодействия с другими рецепторными системами, такими какгистаминовая, мускариновая, что хотя и не способствует развитию выраженного анксиолитического эффекта, но и не вызывает сверхседации, выраженногоувеличения массы тела и других нежелательных явлений.

Рис. 1. Клинические эффекты блокады рецепторов антагонистами

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **5-НТ2А** | Редукция негативных симптомов Улучшение когнитивных функций(?) |  |
| **5-НТ2С** | Противотревожный эффект |  |
| **D2** | Редукция позитивных симптомов | Экстрапирамидные побочные эффекты |
| **Н1** | Седативный эффект | Седативный эффект |
| **a1** | Седативный эффект | Кардиоваскулярные побочные эффекты |
| **a2A** | Антидепрессивный эффект(?) | Увеличение объема сердечного выброса |

Рис. 2. Аффинитет к нейротрансмиттерным рецептором


Рис. 3. Рисполепт при лечении позитивных и негативных симптомов (по данным Kopala и соавт., 1997)



Рис. 4. Эффективность рисполепта



Рис. 5. Фармакокинетические характеристики рисполепта (рисперидона)



Рис. 6. Оптимальный режим дозирования рисполепта



Рис. 7. Потребность в антипаркинсонических препаратах (сводные данные)



Рис. 8. Клинический профиль рисполепта



Рис. 10. Эффективность рисполепта при лечении резистентных больных (по данным Bondolfi и соавт., 1995)



Рис. 11. Эффективность рисполепта при хронической шизофрении (сводные данные)



Рис. 12. Рисполепт - эффективное средство поддерживающей терапии



В соответствии с этими основными свойствами рисполепта отмечают не только его широкий спектр действия со способностью адекватно влиятьна позитивные расстройства при шизофрении, но и преимущественную способность вызывать редукцию негативных расстройств с наименьшими побочными эффектами(рис. 3). Таким образом, этот препарат, обладая широким спектром действия, способен оказывать селективное влияние на отдельные психопатологическиесимптомы шизофрении. Это подтверждается данными об эффективности рисполепта (рис. 4) при сравнении суммарных баллов шкалы PANSS до и после лечения большойвыборки больных шизофренией, а также на основании редукции отдельных проявлений психопатологических расстройств в структуре шизофрении, таких как когнитивные иаффективные расстройства, тревога и враждебность при сравнении с галоперидолом и другими нейролептиками. В связи с этим важно отметить, что способностьрисполепта влиять на аффективные расстройства при шизофрении, которая характерна и для традиционных антипсихотиков, не сопровождается выраженнымторможением, а новым преимуществом этого препарата является возможность существенного улучшения когнитивных функций.
Другое важное отличие рисполепта связано с наличием пролонгированного эффекта, что обусловлено особенностями расщепления этого нейролептика собразованием активного метаболита - 9 НО-рисперидон. Таким образом, достигается практически постоянная концентрация препарата в плазме даже в случае лишьдвукратного или даже однократного приема этого нейролептика, что очень удобно как для врачей, так и для пациентов. Это свойство дополняется удобным режимомдозирования рисполепта (рис. 5). Оптимальная рекомендуемая доза составляет 4-6, 4-8 мг/сут. При таком режиме приема препарата терапевтический эффектпроявляется максимально, а выраженность нежелательных явлений обычно невелика и является дозозависимой (рис. 6), т.е. при соблюдении оптимальных дозировок впроцессе лечения побочные эффекты проявляются в минимальной степени. Режим дозирования хотя и индивидуален для каждого пациента, но все же довольно прости для взрослых соматически здоровых пациентов предусматривает повышение дозы в первые 3 дня до 4 мг, а в последующую неделю (при необходимости) до 6 мг/сут.
Другой положительной особенностью этого нейролептика является низкая потребность в коррекции экстрапирамидных расстройств - она практическивдвое ниже, чем при применении других нейролептиков (рис. 7).
Указанные достоинства рисполепта определяют основной клиническийпрофиль эффективности этого новогоантипсихотика (рис. 8).
Что касается применения рисполепта при первом приступешизофрении, то, по данным многочисленных исследований, результаты одного из которых приведены на рис. 9, рисполепт способен столь же эффективноконтролировать психотические симптомы, как и галоперидол. Результаты исследования, проведенного на большой популяции больных, показали, чторегистрируется высокая чувствительность пациентов к рисполепту при первом приступе. При этом средняя терапевтическая доза рисполепта при монотерапиисоставила всего 3,9 мг/сут. Когнитивные расстройства, возникающие у пациентов в период первого эпизода шизофрении, редуцировались с большей эффективностью приприменении рисполепта, чем у больных с хроническим течением заболевания. Этот факт наряду со способностью редко вызывать экстрапирамидные расстройства и дажекорректировать двигательные нарушения у пациентов делает рисполепт предпочтительным препаратом для лечения первого приступа шизофрении.
Особенности влияния рисполепта на психопатологические расстройства, отличающие его от традиционных нейролептиков, позволяютэффективно применять его также и в резистентных случаях, где он не уступает традиционно назначаемому клозапину (рис. 10). При этом интересно отметитьсоотношения дозировок, в которых оказывает свой эффект рисполепт и другие, в том числе атипичные, антипсихотики (табл. 1).
**Таблица 1. Рекомендуемый режим дозирования оральных антипсихотиков (J.P. Mc Evoy, P.L. Scheifler, A.Frances, 1999)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Антипсихотик | Стартовая доза(всего мг/сут) | Острая фаза  | Фаза стабилизации |
| Средняя терапевтическая доза (мг/сут) | Длительность адекватного лечения (нед) | Средняя поддерживающая доза (мг/сут) |
| Первый эпизод | Повторный эпизод |
| Галоперидол | 2-5  | 5-10  | 8-12  | 6-7  | 5-10  |
| Клозапин | 25-50  | 300  | 400-450  | 12  | 400  |
| Кветиапин | 50-100  | 300  | 300-600  | 6-7  | 300-400  |
| Оланзапин | 5-10  | 10-15  | 15-20  | 6-7  | 10-20  |
| **Рисперидон** | **1-2**  | **4**  | **6**  | **6-7**  | **4-6**  |

**Таблица 2. Побочные эффекты конвенциональных и некоторых новых нейролептиков у пожилых пациентов (A.Sciolla end D.V. Jeste, 1998)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Препарат** | **ЭПС** | **ПД** | **Антихолинер- гический** | **Гипотензия** | **Дизритмия** | **Агранулоцитоз** | **Увеличение массы тела** | **Сверхседация** |
| Конвенциональные  |
| нейролептики | (++++)d | ++++ | +++a | +++ | (+++)d | (?++)d | ++ | (++++)d |
| Клозапин | ± | + | ++++ | +++ | ± | ++++ | +++ | ++++ |
| **Рисперидон** | **+e** | **+?** | **-** | **++с** | **±** | **-** | **++** | **+e** |
| Сертиндол | + | ? | + | + | +++ | - | ++ | ++ |
| Оланзапин | ± | +? | +b | ++c | ± | - | +++ | ++c |
| Кветиапин | ± | ? | ±b | ++c | ± | - | ++ | ?++ |
| Примечание. + - степень проявления эффекта; ± - минимальный эффект; - - отсутствие; ? - недостаточно данных; a - выраженный собственный антихолинергический эффект или вследствие приема корректоров; b - большее действие на центральные, чем на периферические мускариновые рецепторы; c - транзиторный; d - для некоторых препаратов; e - в рекомендуемых низких дозах. |

Обращаясь вновь к профилю переносимости рисполепта, являющегося важной характеристикой любоголекарственного препарата, рекомендуемого для длительного приема, можно видеть, что у рисполепта эти характеристики оказываются более благоприятными посравнению не только с аналогичными свойствами конвенциональных, но даже атипичных антипсихотиков нового поколения, применяемых в эквивалентных дозах (табл.2).
Благодаря таким свойствам рисполепт успешно применяют при лечении хронической шизофрении, препарат представляет собой безопасное, удобноеи эффективное средство поддерживающей терапии (рис. 11).
В заключение следует отметить, что рисполепт может бытьрекомендован как препарат выбора для лечения пожилых пациентов с психотическими расстройствами (рис. 12). Как известно, традиционная терапия этих больныхсопряжена со значительными трудностями. Среди них могут иметь особое значение соматическая отягощенность, на фоне которой часто возникают делирий,спутанность, усиливаются мнестические расстройства, не говоря уже об антиадренергических эффектах (ортостатическая гипотензия, тахикардия) иповышенной способности к формированию ЭПС (экстрапирамидная симптоматика). В этих случаях назначение рисполепта может стать наилучшим способом воздействияна психопатологические расстройства у таких пациентов при соблюдении особого режима дозирования и использования более щадящих доз по сравнению сназначаемыми молодым и соматически здоровым лицам. Стартовая доза должна составлять в этих случаях 0,25-0,5 мг/сут с медленным повышением не более чемна 0,25-0,5 мг 1 или 2 раза в неделю. При данном режиме приема рисполепт поможет таким больным в поддержании удовлетворительного уровня какпсихического, так и социального функционирования, не опасаясь за ухудшение соматического состояния.