Лечение шизофрении является одной из важнейших задач современной психофармакологии, чтообусловлено как ее высокой распространенностью в популяции, так и большой частотой инвалидизации пациентов, определяющей то значительное бремя расходов,которое ложится на общество в связи с этим заболеванием. Безусловно, начало психофармакологической эры в начале 50-х годов, открытие хлорпромазина и другихнейролептиков революционализировало лечение больных шизофренией. До этого невозможно было себе представить, чтобы какие-либо лекарства могливоздействовать на бред или галлюцинации. Развитие нейролептической терапии привело к созданию психобиологического определения нейролептика,сформулированного еще на заре психофармакологической эры в 1957 г. французскими исследователями J.Delay и P.Deniker. Они выдвинули пять признаков, определяющихпрепарат нейролептического действия:  
**1) психолептическое действие без снотворного влияния;  
2) купирование различных состояний психомоторного возбуждения;  
3) способность редуцировать некоторые психозы(антипсихотическое действие);  
4) способность вызывать характерные неврологические и нейровегетативные реакции;  
5) преимущественное воздействие на подкорковые структуры мозга.**  
Наиболее важными из них, на которых я хотел бы сейчасостановиться, являются собственно антипсихотическое действие (способность редуцировать психоз) и способность вызывать характерные экстрапирамидныереакции. J.Delay и P.Deniker считали, что между этими двумя эффектами существует корреляция. В частности, в связи с этим был создан мажептил, которыйбыл заказан клиницистами как препарат с наибольшим неврологическим влиянием и который оказался действительно мощным или, по определению французских авторов,инцизивным антипсихотиком.  
**Таблица 1. Примерная доза некоторых нейролептиков, вызывающая дистоническиеэкстрапирамидные побочные эффекты (по экспериментальным данным, у обезьян)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препарат** | **Примерная доза, вызывающая дистоническую реакцию, мг/сут** | **Клиническая доза, мг/сут** |
| Галоперидол | 5-20 | 5-20 |
| **Сульпирид** | **2000-8000** | **6-1800** |
| Рисперидон | 5-20 | 4-8 |
| Сертиндол | 100-400 | 16-30 |
| Клозапин | <1500 | 100-800 |
| Оланзапин | 24-96 | 10-30 |
| Сероквел | 1200-4800 | 300-900 |
| *Gerlach S., Peacock L. (1995)* | | |

**Таблица 2. Дозы и аминазиновые эквиваленты**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Нейролептик | Седативное действие | Антипсихотическое действие | Аминазиновый эквивалент(условн. ед.) | Средняя суточная доза | Суточные дозы, применяемые в стационаре |
| Хлорпромазин (аминазин) | ++++ | ++ | 1,0 | 300 | 200-1000 |
| Левопромазин (тизерцин) | ++++ | + | 1,6 | 200 | 100-600 |
| Клозапин (лепонекс, азалептин) | ++++ | +++ | 1,0 | 300 | 100-900 |
| Хлорпротиксен (труксал) | +++ | + | 1,5 | 200 | 50-600 |
| Перициазин (неулептил) | +++ | + | 5,0 | 60 | 300-100 |
| Поксапин (покситан) | +++ | ++ | 4,0 | 75 | 200-250 |
| Промазин (пропазин) | +++ | + | 1,0 | 300 | 100-800 |
| Зуклопентиксол (цисординол, клопиксол) | +++ | ++ | 4,0 | 75 | 25-150 |
| Климемазин (терален) | ++ | + | 3,0 | 100 | 25-40 |
| Перфеназин (этаперазин, трилафон) | ++ | ++ | 6,0 | 50 | 20-100 |
| Трифлуоперазин (трифтазин, стелазин) | ++ | +++ | 6,0 | 50 | 20-100 |
| Галоперидол (галдол) | ++ | +++ | 30,0 | 10 | 6-100 |
| Молиндол (мобан) | ++ | +++ | 3,0 | 100 | 50-250 |
| Зипразидон | ++ | ++ | 3,0 | 100 | 80-160 |
| Сультоприд (барнетил, топрал) | ++ | +++ | 0,5 | 600 | 200-1200 |
| Бенперидол (френактил) | ++ | +++ | 40,0 | 6 | 2-14 |
| Флупентиксол (флуанксол) | ++ | +++ | 20,0 | 12 | 3-18 |
| Трифлуоперидол (триседил) | ++ | ++++ | 40,0 | 5 | 1-15 |
| Дроперидол (дролептан) | ++ | ++++ | 50,0 | 4 | 2-40 |
| Кветиапин (сероквел) | ++ | ++ | 1,0 | 400 | 75-750 |
| Рисперидон (риспердал, рисполепт) | ++ | ++ | 35,0 | 6-8 | 4-12 |
| Зотепин (лодопин) | ++ | ++ | 1,0 | 300 | 100-600 |
| Прохлорперазин (метеразин) | + | ++ | 3,0 | 100 | 75-200 |
| Флуфеназин (модитен, фторфеназин) | + | +++ | 35,0 | 8 | 2-20 |
| Пимозид (орал) | + | ++ | 35,0 | 8 | 2-20 |
| Пипотиазин (пипортил) | + | +++ | 7,0 | 40 | 30-120 |
| Тиопроперазин (мажептил) | + | ++++ | 15,0 | 20 | 5-60 |
| Оланзапин (зипрекса) | + | +++ | 15,0 | 20 | 10-30 |
| Сертиндол (сердолект) | + | + | 20,0 | 12 | 8-24 |
| Метофеназин (френолон) | + | ++ | 7,5 | 40 | 10-100 |
| Тиаприд (тиапридаль) | + | + | 1,0 | 300 | 200-600 |
| Сульпирид (эглонил) | - | ++ | 0,5 | 600 | 400-2000 |
| Амисульпирид (солиан) | - | ++ | 1,0 | 300 | 200-600 |
| Карбидин | - | + | 3,0 | 100 | 50-200 |
| Карпипрамин (празинил, дефектон) | - | ++ | 3,0 | 100 | 50-200 |

Рис. 1. Бимодальное распределение оценок глобальной эффективности эглонила (сульпирид) у больных шизофренией взависимости от максимальной суточной дозы (n=36)



**Таблица 3. Синдромы-мишени действия сульпирида (эглонила) у больных шизофренией - I**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Диапазон суточных доз, мг** | | |
| Депрессивные состояния | - постпсихотическая (постшизофреническая) депрессия | 200-400 |
| и депрессивно-бредовые | - депрессивно-параноидные состояния |  |
|  | - депрессивно-ипохондрические |  |
|  | - деперсонализационные |  |
|  | - астено-анергические |  |
| Дефицитарные состояния | - апато-абулические | 200-400 |
| (негативная симптоматика) | - эмоциональная нивелировка |  |
|  | - аутизм, социальная изоляция |  |
|  | - когнитивные нарушения |  |
|  | - психомоторные нарушения (манерность, кататоническая симптоматика) |  |

**Таблица 4. Синдромы-мишени действия сульпирида (эглонила) у больных шизофренией - II**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Диапазон суточных доз, мг** | | |
| Параноидные (галлюцинаторно-бредовые) | - параноидальный (ипохондрический) | 1200-1800 |
|  | - галлюцинаторно-параноидный |  |
|  | - параноидный (персекуторный) |  |
|  | - парафренный |  |
| Острые бредовые (шизоэффективные) | - острый бредовый | 800-1400 |
|  | - депрессивно-параноидный |  |
|  | - онейроидно-кататонический |  |
| Гиперкинетический | - поздние дискинезии | 200-600 |

**Таблица 5. Феноменологическое сходство некоторых клинических синдромов с негативными расстройствами при шизофрении**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Негативные симптомы** | **Депрессия** | **Побочное действие нейролептиков** |
| Эмоциональное уплощение | Ангедония, психическое безразличие, анестезия | Психическая индифферентность, амимия |
| Апато-абулические нарушения (снижение психоэнергетического потенциала) | Моторная заторможенность | Акинезия, повышение мышечного тонуса |
| Когнитивные нарушения, бедность речи и ассоциативного мышления | Идеаторная заторможенность, трудности в сосредоточении внимания | Брадипсихизм, когнитивные расстройства, снижение вигилитета, нарушение концентрации внимания, затруднение речевой продукции |
| Аутизм | Социальная самоизоляция | Вынужденное ограничение социальных контактов |

**Рис. 2**



**Таблица 6. Нежелательные эффекты при лечении эглонилом 2851 больных, страдающих шизофренией, эндогенной илиневротической депрессией***(Альбертс и соавт. Исследование побочных эффектов у пациентов,лечившихся догматилом. Sem. Hop. 1985; 60:1351-7)*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Нежелательные эффекты** | **Число больных** | |
|  | **абс.** | **%** |
| Неврологические |  |  |
| - тремор | 147 | 5 |
| - ригидность | 125 | 4 |
| - акатизия | 66 | 2 |
| - острая дистония | 46 | 2 |
| - саливация | 17 | 1 |
| Психиатрические |  |  |
| - тревога | 86 | 3 |
| - раздражительность | 87 | 3 |
| - колебания настроения | 18 | 1 |

**Таблица 7. Нежелательные эффекты при лечении эглонилом 2851 больных, страдающих шизофренией, эндогенной илиневротической депрессией**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Нежелательные эффекты** | **Число больных** | |
|  | **абс.** | **%** |
| Вегетативные |  |  |
| - сухость во рту | 55 | 2 |
| - головокружение | 49 | 2 |
| - потливость | 23 | 1 |
| Сердечно-сосудистые |  |  |
| - гипотензия | 24 | 1 |
| Эндокринные |  |  |
| - аменорея | 27 | 1 |
| - галакторея | 23 | 1 |
| Прочие |  |  |
| - гастроинтестинальные | 120 | 4 |
| - увеличение массы тела | 79 | 3 |

**Таблица 8. Идеальный нейролептик**

* Более широкий спектр биохимического и клинического действия
* Одновременная эффективность при различных синдромальных
* вариантах и стадиях течения шизофрении
* Быстрое купирование психомоторного возбуждения
* и галлюцинаторно-бредовой симптоматики при поддержании
* нормального уровня бодрствования больных
* Коррекция негативной симптоматики
* Возможность длительного применения без развития явлений
* адаптации
* Возможность назначения 1 раз в день или реже
* (для пролонгированных форм)
* Хорошая переносимость (отсутствие экстрапирамидных
* и других соматоневрологических побочных эффектов)
* Минимальное число лекарственных взаимодействий

После введения в практику различных групп фенотиазинов в 1958 г. появился первый бутирофеноновыйнейролептик галоперидол, а затем в 1966 г. - родоначальник группы бензамидов сульпирид (эглонил). Хочу обратить внимание на то, что уже на протяжении болеечем 30 лет эглонил успешно применяется в психиатрической практике. В 1968 г. началась эра “атипичных нейролептиков”, как их теперь называют, к которымотносятся клозапин, зотепин, рисполепт и другие препараты. Основной чертой атипичных нейролептиков является малая выраженность или отсутствиеэкстрапирамидных побочных эффектов. Именно в силу этого было подвергнуто ревизии психобиологическое определение нейролептиков J.Delay и P.Deniker(1957). Вместе с тем если рассматривать этот вопрос более детально, то в целом определение остается верным. Все дело в том, что ученым удалось"развести" дозы препаратов, вызывающие экстрапирамидный побочный эффект и собственно антипсихотическое действие. Экспериментальные данныеS.Gerlach, L.Peacock (1995), полученные на макаке-резус, позволяют судить о клинической дозе, вызывающей антипсихотический эффект, и примерной дозе,вызывающей дистоническую экстрапирамидную реакцию (*табл. 1*). Для классического бутерофенона - галоперидола эти диапазоны доз приблизительноодинаковы, т.е антипсихотический эффект всегда сопровождается экстрапирамидной симптоматикой той или иной степени выраженности. Для антипсихотиков новогопоколения эти диапазоны доз как бы "перекрываются". Например, 4-6 мг рисполепта - достаточно эффективная доза для купирования практически любыхпсихотических состояний, в то время как экстрапирамидные побочные эффекты развиваются при превышении этой дозы. Именно поэтому в свое время фирмаскорригировала терапевтическую дозу препарата в сторону ее понижения до 6-8 мг. То же самое касается и других современных нейролептиков. Примечательно, что длясульпирида клинически эффективная доза варьирует очень широко от 600 до 1800 мг, а доза, при которой возникает выраженная дистоническая реакция, превышает 2г. В широком смысле по этому показателю сульпирид может быть отнесен к атипичным нейролептикам.   
Бензамидная моноциклическая структура является облигатным фрагментом всех нейролептиков. Для химической классификации нейролептиковбольшее значение имеет стереохимическая структура молекулы, и в соответствии с этим сейчас выделяют ряд основных групп препаратов. Это **фенотиазины,бутирофеноны, бензамиды**. К последним относятся сульпирид (эглонил), сультоприд (топрал или барнетил), тиаприд (тиапридал), метоклопрамин (реглан),практически не применяемый в психиатрической практике, но хорошо известный в гастроэнтерологии, новый представитель группы бензамидов - амисульприд илисольян, который уже зарегистрирован в Европе, но пока еще не вошел в практику в России, и некоторые другие.  
Важнейшее значение для реализации антипсихотического эффекта действия и экстрапирамидных побочных явлений имеет значение блокада D2дофаминовых рецепторов в нигростриальных и лимбической областях мозга. К вероятным клиническим проявлениям такой блокады относятся антипсихотическое иседативное действия, экстрапирамидные явления, а также усиление выработки гормона пролактина и как следствие галакторея, нарушения менструального цикла,нарушения водного обмена, остеопороз и некоторые другие эффекты, связанные с воздействием на туберинфондибулярную систему, а также развитие феноменагиперчувствительности и малокурабельных поздних дискинезий при длительной блокаде D2-рецепторов.   
Из пяти выделенных в настоящее время дофаминовых рецепторов первые два типа являются постсинаптическими. Блокада этих рецепторов прерываетдофаминергическую передачу в синапсе. В то же время существуют подтипы этих рецепторов и на пресинаптической мембране, взаимодействие с которыми оказываетпрямо противоположный - стимулирующий (дезингибирующий эффект), развивающийся вследствие выхода в клеточную мембрану дофамина, с чем ученые связывают наличиеу некоторых препаратов, особенно при применении в малых дозах, так называемого психостимулирующего действия.  
Современные методы исследования (например, техника связывания радиоизотопных лигандов) позволили практически полностью определитьстепень связывания нейролептика с различными рецепторами не только дофаминовыми, но и другими. Все нейролептики в соответствии с их влиянием надофаминовые рецепторы можно разделить на пять групп. В первую группу попадают препараты, блокирующие D2-рецепторы и практически не действующие на другиетипы. Клинически это проявляется прежде всего антипсихотическим действием и при применении препарата в малых дозах, стимулирующим, связанным с воздействием ина пресинаптические рецепторы, а также отсутствием серьезных адренолитических и холинолитических побочных эффектов.   
Переходя к клиническим воззрениям на антипсихотическое действие нейролептиков, следует обратиться к концепции Г.Я. Авруцкого о спектреклинической активности нейролептика, которая остается актуальной и сегодня. Она включает в себя семь параметров:  
**1. Глобальное антипсихотическое или “инцизивное” действие.  
2. Первичное седативное (затормаживающее) действие.  
3. Избирательное или селективное антипсихотическое действие.  
4. Активирующее (растормаживающее), дезингибирующее иантиаутистическое антипсихотическое действие.  
5. Депрессогенное действие.  
6. Нейротропное действие.  
7. Соматотропное действие.**  
Рассматривая три из этих параметров: глобальное антипсихотическое (инцизивное) действие, первичное седативное действие(затормаживающее) и активирующее (растормаживающее, дезингибирующее или антиаутистическое) действие, следует обратиться к биполярной классификациинейролептиков P.-A.Lamber и E.Revol (1966), представленной в *табл. 2*. Французские авторы расположили все нейролептики в порядке убывания седативногоэффекта и нарастания растормаживающего (дезингибирующего) и антипсихотического действия. В соответствии с этой классификацией препараты седативной группы, ккоторым относятся хлорпромазин, аминазин, клозапин и др., независимо от дозы вызывают седативный эффект. При нарастании антипсихотического действия,особенно при применении малых доз, клинически проявляется дезингибирующее (растормаживающее) действие нейролептика, которое связано с воздействиемнебольших доз на рецепторы пресинаптической мембраны, вследствие чего происходит некоторая дофаминергическая стимуляция.   
**К дезингибирующим нейролептикам можно отнести много препаратов, но в настоящее время на нашем рынке остался только сульпирид.Эффективность эглонила в свете теоретических воззрений на зависимость клинического эффекта от применяемой дозы была проанализирована на материаленаших предшествующих исследований.** Как видно из *рис. 1*, в распределении оценок глобальной эффективности (по шкале Авруцкого, Зайцева“Оценка общей выраженности психоза - ОВП”) эглонила у больных шизофренией в зависимости от максимальной суточной дозы обращает на себя внимание преждевсего его бимодальность, т.е. максимальный терапевтический эффект наблюдался в интервале доз 200-400 мг/сут. При применении доз выше 500 мг/сут наблюдалсянекоторый “провал”, и эффективность вновь нарастала при использовании дозы 1200-1400 мг/сут. Этот эффект очень интересен, так как других нейролептиков стаким бимодальным распределением неизвестно. Обычно эффективность нарастает плавно вместе с дозой. Анализ случаев, в которых имела место эффективность вэтих диапазонах доз, показал, что в первый пик (дозы 200-400 мг) попали два рода состояний (*табл. 3*) - депрессивные и депрессивно-бредовые, т.е.связанные с гипотимным аффектом, и состояния с преобладанием негативной симптоматики - аутистические, эмоциональные расстройства, когнитивныенарушения, а также кататоническая симптоматика, которая также вошла в этот кластер дефицитарных синдромов. Второй пик (дозы 600-1800 мг/сут) приходилсясобственно на бредовые психозы (*табл. 4*). Было выделено два вида состояний, т.е. параноидные галлюцинаторно-бредовые психозы, объединяющиеразные синдромы: и парафренный, и персикуторный, и галлюцинаторно-бредовой, и паранояльный (в основном ипохондрический). В этих случаях дозы не толькоприближались к максимальным, но и соблюдалось правило нарастания клинического эффекта с увеличением дозы. В эту группу попали случаи и острых бредовыхпсихозов (по типу шизоаффективных), хотя здесь эффективны были несколько более низкие дозы (800-1400 мг/сут). При отдельном анализе такого признака, какгиперкинетический синдром, в том числе поздняя дискинезия, было установлено, что эглонил существенно уменьшает выраженность симптоматики, хотя, конечно, ине излечивает полностью.  
Исходя из современных воззрений, полученные данные можно трактовать как воздействие на два различных типа шизофрении в соответствии склассификацией Т.Кроу - на негативную и позитивную шизофрению. Идействительно, в первом кластере преобладали негативные синдромы, во втором - позитивные.  
Противоречивым, на первый взгляд, представляется включение в первый кластер депрессивных расстройств. Из литературы известно, что эглонилобладает некоторыми тимоаналептическими (антидепрессивными) свойствами. Вероятно, речь идет не об истинном тимоаналептическом действии и эффективностипри типичных эндогенных депрессиях. В данном случае в настоящем исследовании речь идет о том, что мы не смогли феноменологически четко разграничить этидепрессивные синдромы от негативных расстройств при шизофрении. Из *табл. 5* видно, что многие психопатологические феномены депрессивной, негативной ипсихопатологической симптоматики пересекаются и их очень сложно разделить. По-видимому, речь идет прежде всего о глобальном дезингибирующем илирастормаживающем действии малых доз эглонила, в связи с чем он оказался эффективным для коррекции негативной и вторичной депрессивной симптоматики. Думается, чторечь идет о коррекции именно вторичных негативных расстройств, не столько собственно дефекта в крепелиновском понимании, как некоего необратимого“рубца”, сколько о вторичной симптоматике. На *рис. 2* показано, что ядерная дефицитарная симптоматика составляет меньшую долю негативнойсимптоматики, большая часть которой связана с развитием психоза, паркинсонизма и депрессии.   
Из данных литературы известна достаточно высокая переносимость эглонила. При применении в малых дозах процент развития как психиатрических,так и неврологических побочных эффектов близок к плацебо-эффекту (*табл. 6*). Вегетативные и сердечно-сосудистые эффекты также минимальны (*табл. 7*).Конечно, при нарастании дозы появляются и побочные эффекты, но это касается больше антипсихотического эффекта.  
**В заключение позвольте проанализировать свойства эглонила в свете концепции идеального нейролептика (*табл. 8*). Эглонил несоответствует идельному нейролептику лишь по признаку более широкого биохимического действия, так как он, наоборот, оказывает в большей степениселективное действие в основном на второй тип, а в малых дозах - на третий тип дофаминовых рецепторов. Однако в остальном для него, так же как и для другихатипичных нейролептиков, характерна эффективность при различных вариантах и стадиях шизофрении; достаточно типична способность корригировать негативнуюсимптоматику, прежде всего вторичную; возможность длительного применения с профилактической или противорецидивной целью без развития явлений адаптации;хорошая переносимость. Отдельно следует подчеркнуть отсутствие риска серьезных лекарственных взаимодействий с эглонилом. Его фармакокинетическое действие несвязано с ферментативной системой печени, эглонил выводится почками, что изначально предполагает отсутствие взаимодействий через систему цитохромовP450.**