Современные тенденции в лечении шизофрении. Место эглонила при терапии острых и хронических психозов

   Лечение шизофрении является одной из важнейших задач современной психофармакологии, что обусловлено 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 других нейролептиков революционализировало лечение больных шизофренией. До этого невозможно было себе представить, чтобы какие-либо лекарства могли воздействовать 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, определяющих препарат 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 сейчас остановиться, являются собственно антипсихотическое действие (способность редуцировать психоз) и способность вызывать характерные экстрапирамидные реакции. J.Delay и P.Deniker считали, что между этими двумя эффектами существует корреляция. В частности, в связи с этим был создан мажептил, который был 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 дистонические экстрапирамидные 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 в зависимости 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 или невротической 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 или невротической 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 бутирофеноновый нейролептик галоперидол, а затем в 1966 г. - родоначальник группы бензамидов сульпирид (эглонил). Хочу обратить внимание на то, что уже на протяжении более чем 30 лет эглонил успешно применяется в психиатрической практике. В 1968 г. началась эра “атипичных нейролептиков”, как их теперь называют, к которым относятся клозапин, зотепин, рисполепт и другие препараты. Основной чертой атипичных нейролептиков является малая выраженность или отсутствие экстрапирамидных 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 данные S.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 приблизительно одинаковы, т.е антипсихотический эффект всегда сопровождается экстрапирамидной симптоматикой той или иной степени выраженности. Для антипсихотиков нового поколения эти диапазоны доз как бы "перекрываются". Например, 4-6 мг рисполепта - достаточно эффективная доза для купирования практически любых психотических состояний, в то время как экстрапирамидные побочные эффекты развиваются при превышении этой дозы. Именно поэтому в свое время фирма скорригировала терапевтическую дозу препарата в сторону ее понижения до 6-8 мг. То же самое касается и других современных нейролептиков. Примечательно, что для сульпирида клинически эффективная доза варьирует очень широко от 600 до 1800 мг, а доза, при которой возникает выраженная дистоническая реакция, превышает 2 г. В широком смысле по этому показателю сульпирид может быть отнесен к атипичным нейролептикам.
   Бензамидная моноциклическая структура является облигатным фрагментом всех нейролептиков. Для химической классификации нейролептиков большее 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 или сольян, 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 D2 дофаминовых рецепторов в нигростриальных и лимбической областях мозга. К вероятным клиническим проявлениям такой блокады относятся антипсихотическое и седативное 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 феномена гиперчувствительности 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 прерывает дофаминергическую передачу в синапсе. В то же время существуют подтипы этих рецепторов и на пресинаптической мембране, взаимодействие с которыми оказывает прямо противоположный - стимулирующий (дезингибирующий эффект), развивающийся вследствие выхода в клеточную мембрану дофамина, с чем ученые связывают наличие у некоторых препаратов, особенно при применении в малых дозах, так называемого психостимулирующего действия.
    Современные методы исследования (например, техника связывания радиоизотопных лигандов) позволили практически полностью определить степень связывания нейролептика с различными рецепторами не только дофаминовыми, но и другими. Все нейролептики в соответствии с их влиянием на дофаминовые рецепторы можно разделить на пять групп. В первую группу попадают препараты, блокирующие D2-рецепторы и практически не действующие на другие типы. Клинически это проявляется прежде всего антипсихотическим действием и при применении препарата в малых дозах, стимулирующим, связанным с воздействием и на 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 спектре клинической 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 и антиаутистическое 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 классификации нейролептиков P.-A.Lamber и E.Revol (1966), представленной в *табл. 2*. Французские авторы расположили все нейролептики в порядке убывания седативного эффекта и нарастания растормаживающего (дезингибирующего) и антипсихотического действия. В соответствии с этой классификацией препараты седативной группы, к которым 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 воздействием небольших 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 материале наших 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 прежде всего его бимодальность, т.е. максимальный терапевтический эффект наблюдался в интервале доз 200-400 мг/сут. При применении доз выше 500 мг/сут наблюдался некоторый “провал”, и эффективность вновь нарастала при использовании дозы 1200-1400 мг/сут. Этот эффект очень интересен, так как других нейролептиков с таким бимодальным распределением неизвестно. Обычно эффективность нарастает плавно вместе с дозой. Анализ случаев, в которых имела место эффективность в этих 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, когнитивные нарушения, а также кататоническая симптоматика, которая также вошла в этот кластер дефицитарных синдромов. Второй пик (дозы 600-1800 мг/сут) приходился собственно на бредовые психозы (*табл. 4*). Было выделено два вида состояний, т.е. параноидные галлюцинаторно-бредовые психозы, объединяющие разные синдромы: и парафренный, и персикуторный, и галлюцинаторно-бредовой, и паранояльный (в основном ипохондрический). В этих случаях дозы не только приближались к максимальным, но и соблюдалось правило нарастания клинического эффекта с увеличением дозы. В эту группу попали случаи и острых бредовых психозов (по типу шизоаффективных), хотя здесь эффективны были несколько более низкие дозы (800-1400 мг/сут). При отдельном анализе такого признака, как гиперкинетический синдром, в том числе поздняя дискинезия, было установлено, что эглонил существенно уменьшает выраженность симптоматики, хотя, конечно, и не излечивает полностью.
   Исходя из современных воззрений, полученные данные можно трактовать как воздействие на два различных типа шизофрении в соответствии с классификацией Т.Кроу - на негативную и позитивную шизофрению. И действительно, в первом кластере преобладали негативные синдромы, во втором - позитивные.
   Противоречивым, на первый взгляд, представляется включение в первый кластер депрессивных расстройств. Из литературы известно, что эглонил обладает некоторыми тимоаналептическими (антидепрессивными) свойствами. Вероятно, речь идет не об истинном тимоаналептическом действии и эффективности при типичных эндогенных депрессиях. В данном случае в настоящем исследовании речь идет о том, что мы не смогли феноменологически четко разграничить эти депрессивные синдромы от негативных расстройств при шизофрении. Из *табл. 5* видно, что многие психопатологические феномены депрессивной, негативной и психопатологической симптоматики пересекаются и их очень сложно разделить. По-видимому, речь идет прежде всего о глобальном дезингибирующем или растормаживающем действии малых доз эглонила, в связи с чем он оказался эффективным для коррекции негативной и вторичной депрессивной симптоматики. Думается, что речь 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 негативной симптоматики, 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 не соответствует идельному нейролептику лишь по признаку более широкого биохимического действия, так как он, наоборот, оказывает в большей степени селективное 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 других атипичных нейролептиков, характерна эффективность при различных вариантах и стадиях шизофрении; достаточно типична способность корригировать негативную симптоматику, 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 не связано с ферментативной системой печени, эглонил выводится почками, что изначально предполагает отсутствие взаимодействий через систему цитохромов P450.**
   Статья С.Н. Мосолова "Современные тенденции в лечении шизофрении. Место эглонила при терапии острых и хронических психозов"