# Атипичныенейролептики в психиатрии: правда и вымысел

В последнее десятилетие психиатры всех стран стали свидетелями появления в практике так называемых новых или атипичных нейролептиков, которые, попредварительным оценкам отдельных авторов, в будущем могут вытеснить классические антипсихотические препараты при лечении больных шизофренией. Всвязи с внедрением в деятельность психиатрических учреждений атипичных нейролептиков возникает ряд вопросов.

***Прежде всего*, насколько применение этих новых соединений позволяет улучшить показатели эффективности терапии у больных шизофренией, и привносит лионо вообще что-то принципиально новое в судьбу больных шизофренией?**

***Во-вторых*, в какой мере позволительно вообще рассматривать новые соединения, в частности, оланзапин, рисперидон и кветиапин, как атипичные, или,иначе говоря, какие характеристики в структуре их психотропного многокомпонентного действия должны расцениваться как принципиально новые,собственно атипичные?**

***В-третьих*, имеются ли существенные различия между отдельными представителями атипичных нейролептиков, которые позволили бы уже до началатерапии ими выбрать наиболее эффективный препарат для конкретного больного?**

Приводимая статья призвана хотя бы частично ответить на эти вопросы, поскольку работа с атипичными нейролептиками находится еще на этапе “началапути” и далека от завершения.

Общеизвестно, что нейролептическая терапия больных шизофренией классическими препаратами /таким как галоперидол, трифлуоперазин, пипотиазин и многимидругими/ на протяжении многих лет рассматривалась в качестве основной, поскольку была легка и относительно доступной и дешевой /1, 2, 5, 12/.Многолетнее применение классических нейролептиков, по мнению некоторых авторов, позволило сократить частоту распространенности форм шизофрении с грубойпрогредиентностью за счет более высокой представленности форм с более доброкачественным течением, что нашло свое выражение и в улучшении показателейсоциально-трудовой адаптации данного контингента больных.

Не вызывает сомнения и тот факт, что многолетнее применение нейролептиков у больных шизофренией способствует сокращению числа очередных обострений иприступов, что, в свою очередь, позволяет избежать дополнительных госпитализаций, которые сопряжены с колоссальными экономическими тратами.

Вместе с тем уже с конца семидесятых годов клиницисты отметили ряд уязвимых сторон в действии классических нейролептиков, что было, в частности, подытоженов работе B. Woggon, которую автор озаглавила: “Трудности при проведении нейролептической терапии”.

К числу основных затруднений, возникающих при лечении больных шизофренией она относила непредсказуемый характер нейролептиков в наступлениитерапевтического эффекта, что фактически заставляло клиницистов использовать метод “проб и ошибок” при их назначении, довольно высокую частоту случаевнейролептической резистентности у больных шизофренией (порядка 20-30% у впервые заболевших лиц) и тяжелый, нередко и необратимый характер некоторых побочныхэффектов, в частности, поздней дискинезии. Последняя, по некоторым литературным данным, встречается у 5 - 45% больных шизофренией, проходящих черезнейролептическую терапию.

Понятно, что отмеченные отрицательные особенности в действии классических нейролептиков не могли не вызвать сдержанного, а порой и отрицательного к нимотношения, что, в свою очередь, заставляло проводить изыскания в области нефармакогенных методов терапии психозов, как было в СССР и России и работы посинтезу нейролептиков, лишенных отмеченных выше недостатков, как было за рубежом.

Своеобразной вехой в истории психофармакотерапии стало внедрение на фармацевтический рынок клозапина (лепонекса), который стал первым атипичнымнейролептиком, поскольку имел совершенно уникальный спектр фармакологической и клинической активности, что отличало его от старых препаратов. К числунесомненных достоинств препарата, отмеченных уже на первых этапах его применения, следовало отнести то, что он не вызывал развития традиционных побочныхневрологических эффектов, что позволяло надеяться на снижение риска возникновения поздней дискинезии.

Спустя несколько лет стало ясно, что этим достоинства клозапина не ограничиваются, т.к. препарат позволял добиться терапевтического улучшения убольных, которые были резистентными к лечению традиционными классическими нейролептиками. Иначе говоря, применение клозапина позволило решить сразу двакруга задач, связанных как с возникновением побочных неврологических эффектов, так и явлениями нейролептической резистентности к традиционнымантипсихотическим препаратам.

Более того, со временем было отмечено, что часть случаев резистентности обусловлена высокой выраженностью негативной симптоматики у больныхшизофренией. При этом устранение первой из них сопровождалось снижением выраженности второй и наоборот. Таким образом, клозапин позволял преодолетьрезистентность как бы за счет воздействия на негативную психотическую симптоматику.

Дальнейшие изыскания в области синтеза атипичных нейролептиков касались изучения их механизма действия и получения на этой основе новых соединений,обладающих приниципиально новыми свойствами по сравнению с традиционными нейролептиками, механизм действия которых сводился к блокаде дофаминовыхрецепторов типа D2.

**При этом было установлено, что большинство атипичных нейролептиков по механизму действия подразделяются на две группы. *Первая группа препаратов*,включающая клозапин, оланзапин и кветиапин, характеризуется взаимодействием с несколькими различными нейромедиаторными системами, в частности с дофаминовыми,серотониновыми, норадренергическими, холинергическими и гистаминовыми рецепторами.**

***Вторая группа препаратов*, состоящая из рисперидона, амперозида, сертиндола и зипразидона, оказывает свое действие преимущественно за счет влияниялишь на 2 типа рецепторов - дофаминовые и серотонинергические. При этом способность блокировать серотонинергические рецепторы у этих препаратовпревосходит способность связываться с дофаминовыми рецепторами типа D2.**

Полагают, что именно это и объясняет наступление так называемого “антинегативного” эффекта и отсутствие или слабую выраженность побочныхэкстрапирамидных эффектов, поскольку между дофаминергическими и серотонинергическими структурами в определенной мере существуют реципрокныеотношения.

Все названные атипичные нейролептики к настоящему времени прошли исследования как в лабораторно-экспериментальных, так и клинических условиях, вкоторых в целом был подтвержден спектр антипсихотической активности этих соединений.

Не останавливаясь подробно на них, лишь отметим, что в клинических исследованиях было установлено, что большинство атипичных нейролептиков неуступает традиционным в плане устранения продуктивной психотической симптоматики и превосходят последние в плане коррекции дефицитарных (негативных)расстройств. Не вызывает сомнения и тот факт, что большинство атипичных нейролептиков значительно реже вызывают побочные экстрапирамидные эффекты, либоне вызывают их вообще.

Это позволяет сократить прием корректоров для их лечения и сокращает риск развития поздней дискинезии. Имеются также свидетельства того, что долгосрочноеприменение атипичных нейролептиков позволяет улучшить качество жизни больных шизофренией и сократить экономические расходы на содержание и реабилитационныемероприятия с больными, хотя стоимость затрат на приобретение атипичных нейролептиков намного превосходит стоимость терапии традиционными препаратами.В то же время необходимо отметить, что в большинстве исследований по изучению эффективности атипичных нейролептиков применялись, на наш взгляд, довольноскромные критерии эффективности терапии: о наступлении улучшения говорили, если редукции подвергалось не менее 20% симптоматики по шкале PANSS.

При этом доля респондеров для оланзапина и рисперидона в одном из исследований соответственно составила 61,5% и 63%, тогда как доля респондеровна кветиапин в другой работе составляла 44%, когда за критерий эффективности принималось не менее 30% редукции симптоматики по шкале PANSS.

Понятно, что при использовании более жестких критериев эффективности, например не менее 40% редукции симптоматики от долечебного уровня, доля больныхс положительными результатами терапии должна снижаться, что и было продемонстрировано в упомянутом выше исследовании, где она составляла 37% дляоланзапина и 27% для рисперидона. Наконец, при применении критерия в 50% редукции симптоматики представленность респондеров еще больше снижалась исоставляла для оланзапина 22%, тогда как для рисперидона - 12%.

Из сказанного вытекает, что возможности атипичных нейролептиков при лечении больных не должны переоцениваться, поскольку снижение выраженностипсихотической симптоматики даже на 50% не может считаться достаточным в связи с сохранением психотических переживаний. Более того, в большинстве исследованийтакого рода об эффективности судят, основываясь на динамике именно глобальной обобщенной оценки, которая, как известно, включает не только негативную, но ипродуктивную, и так называемую общую психопатологическую симптоматику. Система отношений между указанными разновидностями симптоматики не всегдапредставляется ясной. Априорно можно предположить, что атипичные нейролептики, как, впрочем, и классические, оказывают свое действие преимущественно за счетвлияния на продуктивную симптоматику. Эта точка зрения разделяется большинством исследователей, хотя некоторые из них считают правомерным говорить онепосредственном влиянии атипичных нейролептиков на так называемую первичную негативную симптоматику, которая возникает вне связи с продуктивнымисимптомами, депрессией или экстрапирамидными побочными явлениями.

Далее, здесь следует подчеркнуть, что исследований по эффективности атипичных нейролептиков у больных с преобладающей негативной симптоматикой, ксожалению, выполнено не было. Это не позволяет безоговорочно принять положение о первичном антидефицитарном эффекте этих соединений. Данный вывод был восновном получен в результате сложной математической обработки психопатологических квантифицированных данных у больных шизофренией как спродуктивной, так и негативной симптоматикой при терапии рисперидоном и оланзапином.

Понятно, что он должен трактоваться с осторожностью.

В данном контексте можно сослаться на результаты собственных исследований по изучению эффективности оланзапина у больных шизофренией, полученные на материале30 больных. При этом, когда был проведен корреляционный анализ исходных показателей шкалы PANSS до начала терапии с выраженностью эффективностикурсовой терапии оланзапином, то оказалось, что между этими параметрами существует статистически значимая отрицательная корреляция (r=-0,43 p<0,05).Иными словами, изначально высокая выраженность негативной симптоматики у больных шизофренией предопределяет в последующем более низкие значенияэффективности терапии оланзапином. Наоборот, более высокие результаты терапии могут быть получены в случае изначально низкой выраженности негативнойсимптоматики. Таким образом, оланзапин скорее разделяет основные свойственные всем нейролептикам особенности действия, чем противостоит им.

Наконец, следует особо остановиться и на проблеме плацебо-эффекта при проведении подобных исследований, поскольку часто выводы об антипсихотическомэффекте вообще и антинегативном, в частности, получались при сравнении с плацебо. Между тем величина выраженности плацебо-эффекта в некоторых из работ,в частности, при изучении кветиапина была сопоставимой с эффектом активного препарата. Так, в указанной работе доля респондеров к концу 6-й недели терапиипри применении плацебо составила 25%, тогда как при применении кветиапина - 28%. Понятно, что никаких значимых различий между активным препаратом и плацебов подобных случаях быть не может. Это может говорить либо о недостаточно высоком уровне доз препарата, либо о легкой выраженности психотическойсимптоматики, для которой оказалось достаточным эффекта плацебо. Из этого вытекает, что более корректным является сравнение с другими активнымипрепаратами.

Однако при сравнении атипичных нейролептиков с классическими чаще всего приходят к выводам о сопоставимости их общей эффективности, о чем судят на основаниидоли больных, показавших заданную степень редукции суммарной оценки психотической симптоматики.

Это, на наш взгляд, также несколько снижает впечатление о новых соединениях, тем более что при первоначальном отборе больных в исследование стараются невключать лиц с явлениями резистентности к традиционным нейролептикам. Правда, справедливости ради следует отметить, что при прицельном анализе влиянияпрепаратов на негативную симптоматику, как правило, удается обнаружить превосходство атипичных нейролептиков над классическими, но оно затрагиваетслияние лишь на часть негативных признаков. Так, в одном из подобных исследований оланзапин превосходил галоперидол по степени редукции некоторых,но не всех негативных явлений, и различий между препаратами по влиянию на фактор “ангедония” установлено не было. Понятно, что это не позволяет говоритьоб универсальном антидефицитарном эффекте атипичных нейролептиков.

Рассматривая соотношение собственно антипсихотического и побочного экстрапирамидного эффекта при применении атипичных нейролептиков нельзя обойтивниманием вопрос о соотношении уровня доз, легкости возникновения побочных эффектов и собственно антидефицитарном эффекте препаратов. Здесь мы сноваприходим к неизбежному выводу об оптимальном уровне используемых доз препаратов, достаточном для наступления лечебного эффекта, в том числе иантидефицитарного, но недостаточного для появления побочных экстрапирамидных эффектов. В этом контексте можно сослаться на результаты исследования Marder исоавт. по изучению эффективности рисперидона в сопоставлении с галоперидолом. При этом оказалось, что наибольшего влияния на негативную симптоматику можнобыло достичь при суточной дозе препарата в 6 мг, но не в 10 и 16 мг. С другой стороны, как следует из этих данных, нарастание экстрапирамидной симптоматикипри применении рисперидона идет параллельно увеличению суточной дозы препарата. Существенно, что при применении рисперидона в суточной дозе 16 мг частотапобочных экстрапирамидных эффектов была примерно такой же, как и при применении галоперидола в суточной дозе 10 мг. Из этого вытекает простой, но важный вывод,что по мере увеличения суточной дозы рисперидона он все больше приближается по своим характеристикам к классическим нейролептикам, что заставляет использоватьего в жестком режиме доз от 4 до 6 мг в сутки.

Исходя из рассмотренных данных, напрашивается вывод о том, что в определенной мере антидефицитарные свойства атипичных нейролептиков обусловленыотсутствием их способности вызывать побочные экстрапирамидные эффекты, главным образом паркинсонизм, при применении в оптимальном режиме доз. Иными словами,мы снова приходим к выводу о частичной обусловленности негативной симптоматики побочными экстрапирамидными эффектами. Понятно, что данная симптоматика должнарассматриваться как вторичная.

Таковы самые общие вопросы, возникающие при знакомстве с атипичными нейролептиками безотносительно конкретного препарата. В то же время вопрос осходстве или различиях между отдельными представителями этой группы соединений остается открытым. Имеющиеся литературные данные говорят скорее о сходстве, чемразличиях между ними, хотя такая оценка характерна для большинства западных психиатров вообще в отношении всех нейролептиков.

Признавая ряд общих особенностей спектра действия новых атипичных нейролептиков, нельзя не отметить некоторые свойства, которые отличают их другот друга.

Так, ***рисперидон***, на наш взгляд, является препаратом, который в наибольшей степени показан для лечения больных шизофренией с преобладающейсимптоматикой галлюцинаторно-параноидного круга на фоне уже имеющейся негативной симптоматики в виде аутизма, отрешенности, недоступности, социальнойдезадаптации и эмоционального снижения. Как показывают собственные предварительные данные, на препарат в первую очередь хорошо реагируют симптомыI-го ранга по Курту Шнайдеру, которые включают такие признаки, как бредовое восприятие, “голоса”, в том числе императивного характера, бредовые идеивоздействия на сому и бред отнятия мыслей и влияния на чувства, влечения и желания. Влияние рисперидона на симптомы II-го ранга не является стольоднородным и универсальным. При этом препарат показан больным, у которых имеются симптомы галлюцинаторного круга, а также признаки “закупорки” мыслей,т.е. так называемые шперрунги. В меньшей степени препарат влияет на переживания отчуждения, хотя и в этих случаях может наблюдаться положительная динамика.Наконец, на такие признаки II-го ранга, как навязчивости и нарушения настроения (депрессия), препарат практически не влияет. Иначе говоря, можно считать, чторисперидон противопоказан больным с преобладающей симптоматикой обсессий и депрессии, что вполне объяснимо с учетом антисеротонинергической активностисоединения.

Собственно, антинегативное действие рисперидона проявляется в том, что больные уже практически с первой недели его применения становятся более живымии активными, у них возобновляется интерес к окружающим их событиям и людям, исчезает недоступность и на первое место выступают нормы человеческогоповедения, приветливость, откликаемость на события. Вопрос о том, в какой мере эта динамика поведения обусловлена непосредственным влиянием препарата нанегативную симптоматику, а в какой - опосредованным влияниемчерез устранение бреда и галлюцинаций, остается открытым.

Побочные экстрапирамидные явления при лечении рисперидоном возникают лишь при высоком уровне доз - свыше 8-10 мг/сут. В этой связи рекомендуетсяприменять препарат в диапазоне 4-6 мг/сут.

Имеющиеся литературные данные показывают, что рисперидон может с успехом применяться для лечения больных шизофренией с явлениями терапевтическойрезистентности к традиционным нейролептикам. Собственные наблюдения в целом подтверждают эту закономерность. При этом положительного терапевтическогоэффекта от применения рисперидона можно достичь у больных с резистентностью, когда их клиническая картина характеризуется мономорфной психопатологическойсимптоматикой, в частности, застывшими состояниями вербального галлюциноза у так называемых “носителей голосов”, либо поблекшими, но сохраняющимися параноиднымисимптомокомплексами. При лечении подобных состояний уже в течение первых двух недель происходит своеобразное “разрыхление” инертной структуры психотическихсостояний, что проявляется иногда в усилении бредовых и галлюцинаторных феноменов на фоне повышения активности больных, возбуждения при большейдоступности и открытости. Подобное усиление психотических феноменов, однако, в последующем сменяется довольно быстрой их редукцией и исчезновением, чтосопровождается продолжающейся нормализацией поведения больных.

Профиль психотропного эффекта ***оланзапина*** имеет некоторые отличия от рисперидона. Для оланзапина в первую очередь характерно наступлениеактивирующего эффекта, что может проявляться в усилении психомоторного возбуждения, впрочем, не достигающего чрезмерного уровня.

При этом на первый план выступает доступность больных в плане своих психотических переживаний и лишь в последующем снижается выраженность бредовыхи галлюцинаторных феноменов.

К особенностям действия оланзапина следует отнести своеобразную гамму трофотропных эффектов, что проявляется в усилении аппетита, улучшении общегофизического тонуса, нормализации цвета кожных покровов и повышении массы тела. При этом, как следует из данных собственного исследования, имеетсяположительная корреляция между увеличением массы тела по крайней мере до 3 кг и наступлением терапевтического эффекта через 2, 4 и 6 недель терапии. Дальнейшийприрост массы тела, однако, уже значения для наступления терапевтического эффекта не имеет, но может продолжаться. Подобные трофотропные эффектыоланзапина обычно рассматриваются в качестве выраженных побочных эффектов. Тем не менее, как показывает собственный опыт, наибольшего прироста массы теласледует ожидать у больных с изначально низким весом. Из этого следует, что препарат можно использовать для лечения больных с истощением при широкой группесиндромов “нервной анорексии”, хотя это требует проведения специального исследования.

Оланзапин может применяться в довольно узком диапазоне доз - от 5 до 20 мг/сут. Существенно, что этого уровня доз достаточно для лечения больных стерапевтической резистентностью. В случаях выраженной депрессивной и обсессивно-компульсивной симптоматики назначать оланзапин не следует, посколькусуществует риск усиления названной симптоматики.

Побочных экстрапирамидных эффектов в режиме названных доз препарата установлено не было, хотя у части больных возникали явления легкой акатизии.

***Кветиапин*** является самым молодым препаратом из атипичных нейролептиков. К достоинствам его следует отнести то, что он может применятьсяв довольно широком диапазоне доз - от 100 до 900 мг/сут., хотя эффективность кветиапина была установлена только для довольного высокого уровня, превышающего300 мг/сут. К преимуществам препарата относится и то, что он не вызывает ни побочных экстрапирамидных эффектов, ни гиперпролактинемии. Последнее отличаетего не только от традиционных, но и других атипичных нейролептиков. С учетом того, что гиперпролактинемия патогенетически связана не только с гинекомастиейи галакторреей, но и остеопорозом и водной интоксикацией у больных шизофренией, значение кветиапина как нейролептика переоценить трудно.

Собственно, профиль психотропной активности кветиапина включает довольно равномерное воздействие на весь психоз в целом. Антипсихотический эффектстановится очевидным на 3-4-й неделе и характеризуется как устранением продуктивной психотической симптоматики, так и уменьшением выраженности явленийнегативного круга.

В приведенной работе были рассмотрены лишь некоторые самые общие вопросы терапии больных шизофренией с помощью атипичных нейролептиков. При этомстановится ясно, что все рассмотренные препараты, несмотря на то, что относятся к категории атипичных, имеют больше сходства с классическими нейролептиками.Отличия, которые имеют на самом деле место, затрагивают способность вызывать побочные эффекты и влиять на негативную симптоматику, хотя по последнемупараметру новые препараты лишь количественно, а не качественно отличаются от классических. Тем не менее к несомненным преимуществам новых препаратов следуетотнести то, что они могут с успехом применяться для лечения форм с терапевтической резистентностью к классическим препаратам.

Наконец, нельзя не затронуть и фармакоэкономического аспекта проблемы, поскольку полагают, что широкое внедрение атипичных препаратов будетспособствовать экономии средств, отпускаемых на социореабилитационные мероприятия больным шизофренией.

Понятно, что внедрение атипичных нейролептиков расширяет возможности терапевтического выбора при лечении больных шизофренией при снижении рискавозникновения побочных эффектов, в том числе и необратимого характера.

Авторский коллектив km.ru, http://www.megabook.ru
**Психологическое значение формы стола**

Форма стола имеет не только протокольное значение, но и психологическое, так как во многом может влиять на итоги вашихпереговоровс посетителем или партнером.

Часто в рабочих кабинетах столы ставятся буквой Т. Чем выше положение занимает руководитель, тем больше эта буква. Посетителючасто предлагают сесть за такой стол, во главе которого находится хозяин данного кабинета. В этом случае сразу проявляются отношения доминирования.Сказанное не означает, что не следует иметь у себя подобные столы, просто надо хорошо себе представлять, что означает такая рассадка. Когда доминирование надоподчеркнуть, тогда она вполне оправдана. Бывают ситуации, в которых хозяин кабинета выступает на равных со своим собеседником. В этом случае, еслипозволяет площадь кабинета, можно отдельно поставить стол для проведения деловых бесед. Такой стол может также использоваться и для совещаний сподчиненными, когда руководитель не желает навязывать своего мнения, быть какое-то время с ними «на равных».

Квадратный стол может создать атмосферу соревновательности или вызвать оборонительные реакции. Он может использоваться для проведениякоротких деловых обсуждений. Люди, расположенные по правую сторону от вас, скорее всего, будут более расположены к сотрудничеству с вами, чем те, которыесидят слева. А сидящие напротив вас — настроены наиболее оппозиционно.

Прямоугольный стол чаще всего используется при проведении переговоров. Чем шире стол, тем больше не только физическая, но ипсихологическая дистанция между участниками переговоров. А это значит, что тем легче сказать «нет» противоположной стороне. Слишком узкий стол создаетдискомфорт у участников переговоров — кажется, что партнер «заглядывает» вам в записи.

Круглый стол создает более свободную атмосферу. Он хорош при совместной работе над проектом. Не случайно существует выражение«беседа за круглым столом». Круглый стол снимает статусные различия между участниками переговоров или беседы. В результате этого руководитель иподчиненные психологически в значительной степени оказываются на одном уровне. Он подразумевает равноправие участников, а также часто неформальную беседу,свободный обмен мнениями и взглядами. При рассадке за круглым столом важно предусмотреть, чтобы его пространство в равной мере было распределено междуучастниками. Беседа за журнальным столиком будет носить еще более неформальный, неофициальный характер. Если при этом хозяин кабинета предлагает гостю чашкучая или кофе, то тем самым он настраивает его на дружеский тон. В такой беседе деловые отношения могут быть затронуты в самом общем виде. Но даже, если вкабинете есть только один Т-образный стол, а принимающий гостя не желает демонстрировать доминирование над своим собеседником, то он может выйти и сестьнапротив, или при менее официальном разговоре — наискось.