Введение

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

**Курабельна ли негативная симптоматика?**Общеизвестно, что негативную симптоматику у больныхшизофренией ранее было принято рассматривать как инкурабельную. Более того, классические нейролептики в зависимости от уровня применяемой дозы моглипривносить в психопатологическую картину психоза изменения, которые сами по себе можно было принять за негативные явления, или дефект. Не случайно в этойсвязи некоторые авторы говорили о развитии фармакогенной депрессии или даже фармакогенного дефекта. Это наиболее часто возникало при применении высоких дозхлорпромазина (аминазина). Облик подобных "залеченных" аминазином больных шизофренией хорошо известен и не требует повторного описания.
Целесообразно подчеркнуть, что для традиционных нейролептических препаратов вообще характерна закономерность, связывающаядиаметрально противоположные эффекты с уровнем применяемых доз. Так, неоднократно подчеркивалось, что в малых дозах традиционные нейролептики, такиекак трифлуоперазин, этаперазин, фторфеназин, галоперидол оказывают стимулирующее, активирующее, растормаживающее действие, тогда как по мереповышения дозы усиливается собственно антипсихотический эффект и более вероятно развитие седации.
**Связывание различными нейролептиками 5-НТ2А-рецепторов, D2-ДА-рецепторови отношение связывания 5-НТ2А/D2-ДА (по данным из статьи Richelson, 1996)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препарат**  | **Блокада 5-НТ2А- рецепторов**  | **Блокада D2-ДА- рецепторов**  | **Отношение блокады 5-НТ2А/D2-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 неосновополагающее значение, и с учетом этих компонентов создавались различные клинические классификации не только нейролептиков, но и антидепрессантов, итранквилизаторов. 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 стремилисьназначать 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 занимаютпромежуточное место между нейролептиками и антидепрессантами.
Возникает закономерный вопрос, можно ли указанный вышеактивирующий, растормаживающий эффект некоторых классических нейролептиков считать антинегативным? Иначе говоря, насколько правомерно считать некоторыестарые хорошо известные нейролептики атипичными?

**Критерии негативной симптоматики**Для ответа на него необходимо кратко остановиться накритериях негативной симптоматики и рассмотреть основные негативные симптомы, которые принято выделять в современных психометрических шкалах, а такжеустановить 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, чтобольшинство исследователей единодушно признает, что существует, по крайней мере два типа негативной симптоматики – первичная, обусловленная непонятой покасущностью 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 нерешенным, 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 всехэтих противоречиях, отметим, что, на наш взгляд, они имеют объективные трудности, среди которых основное место занимает слабая структурированностьнегативной симптоматики по сравнению с продуктивной. Здесь мы имеем в виду то, что четких границ между отдельными негативными симптомами провести простоневозможно 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 оказываютблаготворное действие. При этом, если классические препараты могут приводить к повышению психической активности больных, что находит своевыражение в снижениивялости, заторможенности и за счет этого отгороженности, то атипичные нейролептики, на наш взгляд, в значительной мере улучшают коммуникационныеспособности 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. Приэтом "снижение спонтанности и непрерывности в беседе" снижалось на 59 и 53% соответственно, а редукция другого признака – "снижениеобщительности" – для препаратов составила 52 и 34% соответственно. В то же время самым торпидным и мало обратимым был признак "нарушения абстрактногомышления", который снижался на 24 и 25%.
Здесь могут обоснованно возникнуть возражения, что улучшениекоммуникационных функций у больных шизофренией может носить вторичный характер и возникать за счет первичного стимулирующего эффекта. Тем не менее следуетиметь в виду, что при терапии новыми препаратами возникало не просто усиление малопонятной речевой продукции, как можно было ожидать при применениитрадиционных стимулирующих препаратов, а нормализовалось использование речевых функций по своему назначению. Речь приобретала все более и более содержательныйоттенок, начинала нести определенную семантическую информацию, чего не наблюдалось при использовании старых нейролептиков. Этому в какой-то мересоответствовало 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 нейрокогнитивныхтестов, отражающего способность давать адекватные ассоциации и осуществлять беглую речь (см. далее). Это в определенной мере также подтверждаетпредположение 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 больныхшизофренией. Это, вероятно, и является одним из атрибутов атипичных нейролептиков, хотя данное предположение нуждается в специальныхисследованиях.

**Значение характера побочных эффектов**Переходя к значению характера побочных неврологическихэффектов, следует отметить, что часть старых активирующих нейролептиков (перфеназин, фторфеназин, тиопроперазин, флупентиксол) по мере повышения дозприводят 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 сампо 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 являетсянейролептическая акатизия. Острые дистонии (дискинезии), нейролептический паркинсонизм и поздняя дискинезия при применении этих препаратов практически невозникают, если они применяются в правильном режиме доз. Напротив, необоснованное завышение доз рисперидона может приводить к развитиюэкстрапирамидного 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 непомогают, 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, эффективноразрешается. 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 особенностейвыделяют еще одну. К ней относят благотворное влияние атипичных нейролептиков на протекание нейрокогнитивных процессов у больных шизофренией (Meltzer иMcGurk, 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 мобилизацииисполнительных функций, функций речи, оперативной памяти и внимания. Существенно, что корректоры холинолитического ряда (паркопан, акинетон) сами посебе не только не улучшают, но и ухудшают показатели нейрокогнитивного функционирования. Отрицательный эффект оказывают и транквилизаторыбензодиазепинового 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 нейрокогнитивныхнарушений у больных шизофренией по мере длительного применения.
Вероятно, что часть нейрокогнитивных расстройств (какихименно, еще предстоит выяснить) является показателями, коррелирующими не столько с психическим состоянием больных, сколько с параметрами, отражающимиособую предрасположенность к заболеванию шизофренией. Ранее подобные характеристики в специальной психиатрической литературе получили название traitmarkers 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 больныхшизофренией. Иначе говоря, даже при явном отсутствии указаний на манифестные психозы у близких родственников больных шизофренией, в их мышлении можноувидеть 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 иобширных данных литературы, можно предположить, что атипичные нейролептики по гамме своих клинических эффектов адресуются не только к психопатологическойсимптоматике в традиционном понимании, но и к познавательным нарушениям на субклиническом уровне у здоровых родственников больных шизофренией и больных впреморбидном периоде. Данное предположение носит сугубо умозрительный и спекулятивный характер, тем не менее, если оно будет подтверждено, то атипичныенейролептики 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 нормализоватьпротекание познавательных функций у больных шизофренией и именно в этом состоит их принципиальное отличие от старых нейролептиков, в том числе и переходных. Вовсяком случае, данные литературы по эффективному влиянию таких препаратов, как тиоридазин, сульпирид и флупентиксол, на нейрокогнитивные процессы пришизофрении пока отсутствуют. Из этого следует, что указанные старые препараты не могут пока с полным основанием считаться атипичными, хотя не исключено, чтои в этой области они могут вызывать положительный эффект.

**Механизм действия и клинический эффект**Весьма интригующим в психофармакологии остается вопрос осоотношении механизма действия того или иного препарата со спектром вызываемых им клиническихэффектов.
Применительно к традиционным нейролептикам ответ на данный вопрос был получен давно, и сейчас считается, что их механизм действия имеетодну общую особенность – способность блокировать D2-дофаминергические рецепторы. В отношении новых нейролептиков все остается гораздо сложнее, хотяопределенные предположения имеются.
Полагают, что в механизме действия атипичных нейролептиковдалеко не последнюю роль играет их способность блокировать 5-НТ2А-серотонинергическиерецепторы. Действительно, для большинства новых нейролептиков это является как бы их общим знаменателем. Проблема, однако, усложняется тем, что подобноесвойство 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 D2-дофаминергических рецепторов.
Основные данные по этим закономерностям представлены ниже в таблице для большинства атипичных и некоторых традиционных антипсихотическихпрепаратов.
Как следует из представленной таблицы, действительно, способность блокировать серотонинергические рецепторы в наибольшей мерехарактерна для атипичных нейролептиков, хотя достаточно сильно выражена и у таких классических препаратов, как хлорпромазин (3-е место) и локсапин (4-еместо). 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 ссеротонинергическими рецепторами к дофаминергическим рецепторам. Примечательно, что по значению последнего показателя хлорпромазин превосходит в 2,6 разарисперидон, 11,4 раза сертиндол, 4,9 раза оланзапин и 24,8 раза кветиапин. Иначе говоря, если следовать предложенной парадигме, согласно которой уатипичных нейролептиков тропизм к серотонинергическим рецепторам должен превышать сродство к D2-ДА-рецепторам, то хлорпромазин, как илоксапин, 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 классическийнейролептик, что также противоречит клинической реальности.
Таким образом, можно считать, что соответствия междуклиническим и нейрохимическим подходом в оценке принадлежности препаратов к группе типичных или атипичных не существует. Очевидно, в расчет необходимопринимать комплекс и других нейрорецепторных взаимодействий и именно из этого и может возникнуть относительно правильное представление о месте препарата всистеме координат по "типичности-атипичности". Вполне вероятно, что определяющим здесь будет конечный результат взаимодействия несколькихнейромедиаторных систем, что еще требуется установить.
С другой стороны, категория "типичности-атипичности" основана пока исключительно на клиническихзакономерностях, биологическая суть которых пока еще не ясна. Это в конечном счете указывает на то, что различия между классическими и атипичными нейролептикамимогут носить весьма условный и количественный характер, что не позволяет говорить о жестком противопоставлении этих групп препаратов.