

# МИФЫ ОБ АНТИПСИХОТИКАХ<sup>1</sup>

Е.В. Снедков

Кафедра психиатрии и наркологии

Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова

*Миф первый: «нередко наблюдаемая при лечении больных шизофренией низкая терапевтическая эффективность антипсихотических средств, как правило, обуславливается клинико-биологическими факторами: либо развитием адаптации к препаратам, либо первичной фармакорезистентностью».*

Эффективность лечения больных шизофренией, действительно, во многом определяется влиянием множества биологических, морбидных, коморбидных и социальных факторов. Однако не менее значительное воздействие на скорость купирования обострений, на устойчивость и качество последующих ремиссий оказывает тактика использования антипсихотических препаратов врачами-психиатрами. Анализ историй болезни пациентов, выписанных в течение календарного года из одной петербургской психиатрической больницы с диагнозом «шизофрения», показал, что преобладающей причиной малоэффективной терапии является нерациональное применение антипсихотиков (Снедков Е.В., Бадри К., 2007). Поэтому с большим сожалением приходится говорить о решающем значении субъективного фактора: ятрогенной псевдорезистентности.

*Миф второй: «наличие любой психотической симптоматики шизофренического спектра (расстройств восприятия, бреда, психомоторного возбуждения) в каждом случае является бесспорным показанием для назначения препаратов, относящихся к классу антипсихотиков (нейролептиков)».*

Все доступные в настоящее время антипсихотические препараты – как классические, так и атипичные – так или иначе, обладают дофамин-блокирующим нейрхимическим действием. Между тем, далеко не все психотические симптомы обусловлены гипердофаминергической нейротрансдукцией. Более того, не любая продуктивная симптоматика является вообще до-

---

<sup>1</sup> Проблемы и перспективы развития стационарной психиатрической помощи (в 2-х т.). Том 1. / Под ред. О.В. Лиманкина. – СПб., 2009. – с. 440 – 448.

фамин-зависимой.

Избыточная дофаминовая активность наблюдается при поражениях височной коры и мезолимбической области. Приступы заболевания развиваются достаточно остро. Типичны резкие аффективные сдвиги: диффузная тревога, маниоформный экстаз или тоска. На этом фоне продуцируется полиморфный, непоследовательный чувственный бред (персекуторного содержания, особого значения, инсценировки, интерметаморфозы). Значительную роль в бредообразовании играют символизм, фабулирование, явления отчуждения, яркие образные представления и разнообразные расстройства восприятия. Пациент «не размышляет»; он сразу, интуитивно чувствует, постигает мнимый смысл событий. Характерны усиление речевой активности, разорванность мышления, монологи, полисемантизм, искаженное понимание речи окружающих. Нередко больные совершают те или иные импульсивные поступки. Заболевание протекает прогрессирующе, в виде приступов или непрерывно, с постепенным нарастанием нелепостей и аутизма. Смена галлюцинаторно-параноидного этапа формированием парафренного синдрома происходит за счет распространения церебрального процесса на орбитальную лобную кору. В отличие от ядерной шизофрении, исхода болезни в глубокий апатоабулический дефект, в тотальный распад личности не происходит. Патогенетически обоснованным средством купирования обострений являются мощные дофаминовые антагонисты: высокопотентные классические нейролептики (КН) и клозапин. При длительной поддерживающей терапии больных эффективны такие атипичные антипсихотики (АА), как оланзапин, палиперидон, рисперидон.

Картины ядерной шизофрении развиваются при поражениях дорсолатеральной и медиальной лобной коры. На первый план здесь выступают разрушение личности, бессодержательность внутренней жизни, «пустой» аутизм, безынициативность, эмоциональная невыразительность, амбивалентность. Речевая продукция обеднена, включает в себя соскальзывания на бессемантические побочные ассоциации, иногда персеверации и эхолалии. Часто

наблюдаются продолжительные паузы и остановки речи, при расспросах выявляются шперрунги или ментизмы. В основе бредообразования лежат нецеленаправленность и аморфность мышления, слабость суждений, фрагментарность восприятия, грубые нарушения высших интегративных функций и селекции информации, отсутствие критики. Больные неспособны выделить смысл целого, искаженно интерпретируют события, поведение окружающих, содержание увиденного или услышанного. Вербальные псевдогаллюцинации и другие обманы чувств рудиментарны и стереотипны. Нет глубокого участия эмоций; преобладают анергия, адинамия, манерность, пассивная подчиняемость или негативизм. Напряжение, тревога или эйфория возникают как бы вторично по отношению к галлюцинаторно-бредовым переживаниям. Нарушения поведения обусловлены не столько бредовыми представлениями, сколько бесцельной импульсивностью и грубым расстройством адаптации. Характерны постепенное начало заболевания и последующих обострений, которые нередко квалифицируются как «кататоно-параноидные». Чем тяжелее общая картина заболевания, тем продуктивная симптоматика принимает более фрагментарный характер, бредовая фабула оскудевает и распадается. При распространении процесса на орбитальную лобную кору формируются гебефренические или псевдопаралитические картины с нарушениями представлений о себе, расторможенностью, бестактностью, дурашливостью, неряшливостью. Патологической основой перечисленных состояний является замедление метаболических процессов в лобных отделах, включающее дефицит дофаминовой нейротрансмиссии. Поэтому дофаминовые блокаторы только углубляют выраженность психопатологических и психомоторных нарушений. Препаратами выбора оказываются антипсихотики, способные модулировать дофаминовый обмен (арипипразол, замещенные бензамиды), либо обладающие высокой нейрохимической селективностью с явным преобладанием аффинитета к серотониновым рецепторам над дофамин-блокирующими свойствами (сертиндол, зипразидон).

Поражения теменной коры влекут изменения психосенсорной сферы

самосознания. Искажаются или отчуждаются чувство обладания и контроля образа тела с ощущением его невесомости, изменения размеров или удвоения. Окружающий мир воспринимается измененным, необычным, безжизненным, чуждым. Нарушается различение лиц, пространственных отношений, скорости движения, течения времени. В апогее приступа развиваются переживания «гибели Я», «гибели мира». При этом формируются катестезические (т.е., основанные на нарушениях висцеро- и проприорецепции, на сенестопатиях, на ауто-, алло- и соматопсихической деперсонализации) механизмы бредаобразования. Соответствующие формы бреда – дисморфоманический, аутоскопический, ипохондрический, бред Котара. Характерны обусловленные расстройствами чувственного познания особые изменения личности, пассивно-созерцательное состояние, малоподвижность, стертый тоскливо-тревожный аффект. Нередко отмечаются вегетативные и эндокринные сдвиги, нарушения ритма сна и бодрствования. Поначалу заболевание может протекать в виде аффективно-бредовых приступов, но впоследствии принимает хроническое течение с «малоподвижностью» симптоматики и оттенком «органичности» клинических проявлений. Дофамин не участвует в механизмах развития вышеописанной симптоматики. Поэтому она не поддается терапии антипсихотиками (исключением в отдельных случаях является кветиапин). Препаратами выбора служат бензодиазепины, применять которые приходится в довольно высоких дозировках, а при обострениях – парентерально (диазепам до 60 мг/сут, клоназепам до 20 мг/сут, феназепам до 8 мг/сут). То же самое относится к кататонической симптоматике, происхождение которой связано с поражением примыкающей к сенсорным теменным зонам премоторных отделов лобной коры (с участием поясной коры, базальных ганглиев и гипоталамуса). Если при применении антипсихотиков когда-то и наступает улучшение, то происходит это не благодаря терапии, а несмотря на нее, или даже вопреки. В ряде случаев кататоническое возбуждение с вербигерациями и двигательными стереотипиями с патофизиологической точки зрения представляет собой не что иное, как бессудорожный status epilepticus, со всеми

вытекающими отсюда выводами по стратегии оказания помощи больному.

*Миф третий: «при купировании обострений шизофрении необходим лечебно-охранительный режим с достижением устойчивого седативного эффекта и пролонгированного медикаментозного сна».*

Патофизиология шизофрении не связана с механизмами истощения, астенизации. Кроме того, «лечебно-охранительный режим» противоречит принципам социально-психологической реабилитации больных, которую нельзя рассматривать в качестве лишь заключительного этапа лечения. Избыточная седация, другие эмоционально-волевые симптомы лекарственного паркинсонизма являются главным препятствием к соблюдению больными врачебных предписаний после выписки из больницы. По этой же причине многие больные шизофренией, чувствуя начало очередного обострения, избегают своевременного обращения к врачу. Вообще, лечение не должно быть мучительнее самой болезни, а врач вряд ли правомочен решать, что именно является для больного высшим благом.

*Миф четвертый: «все отличия АА от КН обусловлены только лишь разными механизмами их нейрохимического действия».*

Большинство различий между клиническими эффектами КН и АА на самом деле является кажущимся. В частности, известно, что в «небольших» дозах «инцизивные» и среднепотентные КН обладают определенным дезингибирующим воздействием на негативную симптоматику при одновременно низком риске развития экстрапирамидных расстройств. Напротив, АА в «высоких» дозах приобретают свойства КН. Дело в том, что улучшенный профиль переносимости АА был достигнут не только за счет иного нейрохимического механизма (одновременной блокады серотониновых и дофаминовых рецепторов), но и благодаря тщательному подбору оптимальных режимов дозирования в ходе многочисленных клинических испытаний. В итоге диапазоны доз, рекомендованные для КН и для АА, в пересчете на хлорпромазиновые эквиваленты (ХЭ) оказались весьма неравнозначными (см. таблицу).

### Дозы антипсихотических препаратов

Препараты	Эквивалентные дозы	Официально рекомендуемый диапазон доз *	Максимальная разрешенная суточная доза в ХЭ
Хлорпромазин	100 мг/сут**	50-1000 мг/сут	неприменимо
Галоперидол	2-3 мг/сут**	25-100 мг/сут	3330-5000 мг/сут
Тиопроперазин	3-5 мг/сут**	5-60 мг/сут	1200-2000 мг/сут
Трифлуоперазин	5-10 мг/сут**	5-100 мг/сут	1000-2000 мг/сут
Клозапин	50 мг/сут**	50-600 мг/сут	1200 мг/сут
Сульпирид	200 мг/сут**	200-2000 мг/сут	1000 мг/сут
Рisperидон	1 мг/сут**	2-8 мг/сут	800 мг/сут
Оланзапин	5 мг/сут**	5-20 мг/сут	400 мг/сут
Арипипразол	7,5 мг/сут ***	10-30 мг/сут	400 мг/сут
Кветиапин	200 мг/сут**	100-750 мг/сут	375 мг/сут
Зипразидон	100 мг/сут**	40-160 мг/сут	160 мг/сут

\* Клиническое руководство: Модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств / Под ред. В.Н. Краснова и И.Я. Гуровича. – М., 1999. – 224 с.

\*\* Справочное руководство по психофармакологическим и противоэпилептическим препаратам, разрешенным к применению в России / Под ред. С.Н. Мосолова. – М.: «Издательство БИНОМ», 2004. – 304 с.

\*\*\* Woods S.W. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics // J. Clin. Psychiatry. – 2003. - Vol. 64, № 6. – P. 663-667.

Целый ряд преимуществ АА над КН по параметрам эффективности и переносимости объясняется применением представителей этих групп препаратов в неэквивалентных дозировках. Определенная часть клинических случаев, причисляемых подчас к категории фармакорезистентных состояний, на самом деле является результатом использования высоких и сверхвысоких доз нейролептиков. Неудивительно, что после перевода многих «фармакорезистентных» пациентов на прием АА, разрешенные дозы которых в пересчете на ХЭ не превышают 1000 мг/сут, нередко наблюдается столь разительное улучшение психического и соматического состояния.

Установлено, что при использовании эквивалентных доз ни по скорости развития терапевтического эффекта, ни по противорецидивным свойствам, ни по обеспечению комплаенса АА не обнаруживают существенных преимуществ над КН. Они обладают одним, но очень существенным достоинством: способствуют поддержанию более качественных ремиссий.

Комплаенс пациентов в периоды ремиссий успешнее всего обеспечивается применением инъекционных антипсихотиков пролонгированного действия. Одновременное решение задач соблюдения пациентом режима поддер-

живающей терапии и достижения качественных ремиссий достигается использованием рисперидона конста – разумеется, если установлены изложенные выше показания для применения указанного препарата.

*Миф пятый: «при выборе дозы антипсихотика следует руководствоваться официальными справочниками и ориентироваться, главным образом, на выраженность психотической симптоматики».*

Официально рекомендованные диапазоны доз КН являются анахроничными, малообоснованными, лишенными серьезной доказательной базы. В настоящее время большинство отечественных и зарубежных специалистов сходятся во мнении, что оптимальные дозы антипсихотических препаратов при лечении больных шизофренией находятся в диапазоне от 300 до 600 мг/сут в ХЭ. Максимально допустимый уровень дозы антипсихотика – 1000 мг/сут в ХЭ. К примеру, признано нецелесообразным использование галоперидола в дозах свыше 20 мг/сут. При применении избыточных доз антипсихотиков в лобной коре усугубляются дофаминовый дефицит и прочие проявления «гипофронтальности», включая когнитивный дефицит. В итоге нарушаются высшие интегративные функции мозга, затрудняется синтез, страдает критика. Все это негативно отражается и на продолжительности купирования обострений, и на общих результатах лечения. Потенцирования антипсихотического и седативного эффектов следует достигать не за счет взвинчивания доз, а путем комбинаций антипсихотиков с препаратами иного механизма действия.

Как упоминалось выше, бензодиазепины обладают не одним только анксиолитическим эффектом. Их применение показано при кататонических, кататоно-параноидных, сенесто-ипохондрических состояниях, при различных формах деперсонализации, бреде Котара. Имеются данные, что бензодиазепины потенцируют антигаллюцинаторное действие антипсихотиков, а кроме того, уменьшают выраженность эмоциональной тупости и аутизма.

Терапевтическое воздействие антипсихотиков на продуктивную симптоматику заметно ускоряется и усиливается при комбинировании их с нор-

мотимиками-антиконвульсантами. Показанием к таким комбинациям служат враждебность, импульсивность, агрессивность, коморбидное злоупотребление психоактивными веществами, «органически измененная почва», приближение формы течения заболевания к шизоаффективному варианту. Свидетельствующие о тяжести поражения мозгового субстрата грубые патологические изменения на ЭЭГ (медленные ритмы, эпилептиформную активность и т.п.) следует расценивать в качестве маркера неблагоприятного течения шизофрении и также прямого показания для включения в схему лечения обладающих нормотимическими свойствами антипароксизмальных средств. Соли вальпроевой кислоты предпочтительнее использовать при наличии, помимо чего-либо из перечисленного выше, тревоги, агитации или мании (оптимальная доза - 15 мг/кг/сут). Комбинации с ламотриджином эффективны при персистирующей депрессивной симптоматике, в случаях наличия обсессий, персевераций, частых рецидивов (средняя доза – 200 мг/сут).

Использование перечисленных вариантов комбинаций в сравнении с практикой применения мегадоз антипсихотиков и «нейролептических коктейлей» не только более эффективно, но и на порядок более безопасно.

*Миф шестой: «использование комбинаций нейролептиков разных химических групп позволяет гораздо эффективнее купировать обострения шизофрении».*

С учетом имеющихся различий в спектрах психотропных эффектов, в ряде случаев есть определенный резон комбинированного назначения антипсихотиков: к примеру, препарата с мощным инцизивным действием (например, галоперидола) и седативного антипсихотика (например, хлорпромазина) (Мосолов С.Н., 2002). Основная проблема состоит в том, что полипрагмазия является ведущей причиной применения антипсихотиков в высоких (600-1000 мг в ХЭ/сут) и сверхвысоких (более 1000 мг в ХЭ/сут) суммарных дозах. Вследствие этого период купирования обострения протекает более длительно; пациенты хуже соблюдают режим приема препаратов, у них сокращается продолжительность ремиссий и ухудшается их качество; досто-



верно чаще развиваются побочные эффекты и осложнения проводимой терапии - подчас очень серьезные. M. Joukamaa et al. (2006), изучив 17-летний ка-тамнез более 7 тысяч больных шизофренией, выяснили, что за этот период времени среди пациентов, получавших один, два, три или более КН, умерли 35, 44 и 57% соответственно, тогда как среди больных, не получавших КН, этот показатель составил только 5%. Обзор Food and Drug Administration (США, апрель 2005 г.), основанный на анализе баз данных двойных-слепых клинических исследований с участием более 5 тысяч пожилых пациентов, показал, что прием АА нового поколения повлек в данной возрастной группе увеличение смертности по сравнению с группой плацебо в 1,7 раз. Встречаются случаи, которые иными специалистами трактуются как «приступы фебрильной шизофрении» или как «злокачественный нейролептический синдром», хотя речь идет о банальной интоксикации антипсихотиками вследствие их передозировки. По нашим данным, «нейролептические коктейли» отечественными психиатрами назначаются примерно  $\frac{2}{3}$  больных шизофренией во время их госпитализаций. Таким образом, полипрагмазия относится к числу наиболее острых проблем современной психиатрии.

При назначении антипсихотиков, особенно в совместных комбинациях, а также при смене препаратов необходимо пользоваться таблицей ХЭ, поскольку ХЭ являются единственным инструментом, позволяющим контролировать дозировки. Поскольку антипсихотические препараты являются липофильными субстанциями, в целях предотвращения возможного нейротоксического действия и его последствий, расчет оптимальной индивидуальной дозы КН, предназначенной для купирования обострения шизофрении, рекомендуется производить с учетом массы тела пациента по формуле:

$$CD \approx \frac{8,1 \times Mm \times XЭan}{100}$$

где  $CD$  – искомая суточная доза;  $Mm$  – масса тела;  $XЭan$  – обозначенная в таблице доза назначаемого КН, эквивалентная 100 мг хлорпромазина (Снедков Е.В., Бадри К., 2008). Если речь идет о назначении АА нового поколения,

то при массе тела пациента менее 65 кг подбор доз лучше начинать с нижней границы рекомендованного диапазона, а при весе свыше 80 кг – напротив, приблизить начальную дозировку к верхней границе.

*Миф седьмой: «если в течение 4-7 дней после назначения антипсихотического препарата состояние пациента остается прежним, нужно назначить антипсихотик другой химической группы».*

Доказано, что смену антипсихотика следует производить не ранее, чем через 3-4 недели после начала лечения, убедившись при этом, что режим приема препарата неукоснительно соблюдается. Решение о смене антипсихотика в более короткие сроки должно приниматься только в случаях ухудшения психического состояния, плохой переносимости препарата или развития осложнений терапии.

*Миф восьмой: «в целях профилактики экстрапирамидных расстройств, одновременно с назначением КН следует назначать антихолинэргический корректор (циклодол)».*

Во-первых, у  $\approx 25\%$  больных, получающих КН, экстрапирамидный синдром все же не развивается, поэтому назначить антихолинэргический корректор (АХЭК) по клиническим показаниям никогда не бывает поздно. Что же касается случаев внезапного возникновения острых нейролептических дистоний и дискинезий, то методам их купирования следует обучить средний медицинский персонал отделения. Чаще всего развитие лекарственного паркинсонизма является индикатором применения избыточной дозы антипсихотика. Необходимо помнить и о том, что АХЭК: а) не устраняют тремор и акатизию (которые обуславливаются блокадой  $\alpha_2$ -адренорецепторов); б) усиливают позднюю дискинезию; в) вызывают холинолитические побочные эффекты; г) ухудшают когнитивные функции; д) усиливают нарушения сна; е) оказывают пропсихотическое действие, ослабляют терапевтическое действие нейролептика и пролонгируют период обострения; ж) способствуют развитию гипергликемии и других метаболических осложнений; з) могут обусловить лекарственную зависимость. Поэтому назначение АХЭК с профи-

лактической целью совершенно недопустимо. Если АХЭК пришлось использовать по показаниям, то в последующем нужно регулярно пытаться снизить его дозу и, по возможности, отменить вовсе.

**Литература:**

Мосолов С. Н. Новые достижения в терапии психических заболеваний / Под ред. профессора С.Н. Мосолова. - М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 2002. - 624с.

Снедков Е.В., Бадри К. Факторы, сопряженные с результатами применения антипсихотиков при лечении больных шизофренией // Российский психиатрический журнал. - 2007. - №5. – С. 83-89.

Снедков Е.В., Бадри К. Рекомендации по совершенствованию методологии лечения больных шизофренией // Материалы Общероссийской конф. «Реализация подпрограммы «Психические расстройства» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями (2007-2011 гг.)». – М., 2008 г. – С. 428-429.

Joukamaa M., Heliövaara M., Knekt P. et al. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality // Br. J. Psychiatry. – 2006. – Vol. 188. – P. 122-127.