

возможно, так же часто, как при терапии рисперидоном и оланзапином. Зипрасидон увеличивает продолжительность интервала Q–T приблизительно у 4–5% пациентов. Клиническое значение этих данных не выяснено, и вопрос состоит в том, требуется ли мониторинг ЭКГ у некоторых пациентов. В постмаркетинговых наблюдениях не обнаружено клинически значимого удлинения интервала Q–T на фоне зипрасидона. Опасения по поводу влияния на сердечную проводимость ограничили распространение зипрасидона как препарата первого ряда в США. В целом мы не следим за показателями ЭКГ у пациентов, принимающих зипрасидон. Однако при аритмиях в анамнезе следует выполнять ЭКГ до и во время лечения.

Зипрасидон имеет короткий период полужизни (5 ч), поэтому его необходимо вводить 2 раза в сутки. Наиболее эффективный в клинических исследованиях диапазон доз – по 60–80 мг 2 раза в день, или 120–160 мг/сут. (Keck P.E. et al., 1998). Препарат следует назначать в стартовой дозе 40 мг 2 раза в день с последующим повышением до 80 мг 2 раза в день в течение недели. Эту схему применяли в исследованиях мании, и она приемлема при шизофрении. По опыту, зипрасидон в дозе 40 мг/сут. неэффективен. Другое значительное преимущество зипрасидона перед другими атипичными антипсихотиками – форма для внутримышечного введения. Стандартная методика применения этой формы – по 10 мг каждые 2 часа по необходимости, до максимальной дозы 40 мг/сут. При острых состояниях нецелесообразно использовать большинство атипичных антипсихотиков, поскольку при пероральном введении требуется более длительное время для развития эффекта. Зипрасидон в форме внутримышечных инъекций, напротив, можно применять с быстрым и надежным эффектом. По предварительным сообщениям, внутримышечное введение зипрасидона так же эффективно, как внутримышечное введение галоперидола при остром психозе и ажитации, но связано с менее выраженными и более редкими ЭПС.

Арипипразол

Арипипразол (Абилифай) – атипичный антипсихотик с уникальными фармакологическими свойствами: частичный агонист D_2 - и $5-HT_{1A}$ -рецепторов. Препарат также влияет на $5-HT_2$ -рецепторы, как другие атипичные антипсихотики. Среди других свойств арипипразола – агонизм к пресинаптическим D_2 -ауторецепторам. Таким образом, он может как усиливать, так и уменьшать высвобождение дофамина в определенных областях мозга. Согласно описанию фармакологических свойств арипипразола, он имеет антипсихотический, антиманиакальный и антидепрессивный эффекты. В некоторых ранних работах показано, что арипипразол может быть эффективен как антидепрессант при некоторых формах рекуррентной депрессии, например при атипичной депрессии. Кроме того, продолжаются исследования арипипразола в качестве средства усиления эффекта антидепрессантов при резистентной депрессии. Арипипразол последним из атипичных антипсихотиков одобрен в США для лечения шизофрении. Эффективность арипипразола при шизофрении

подтверждена как минимум в 4 контролируемых исследованиях. По результатам метаанализа данных 1545 пациентов, участвовавших в плацебо-контролируемых исследованиях, по эффективности арипипразол превосходит плацебо и не уступает рисперидону и галоперидолу (Carson W.H. et al., 2002). Арипипразол был единственным атипичным антипсихотиком, кроме клозапина, который не использовался в исследовании САПЕ. Таким образом, мы не знаем, как действует арипипразол в более близких к клинической практике условиях в сравнении с другими атипичными антипсихотиками и перфеназином. В спонсируемых производителем исследованиях арипипразол был эффективнее галоперидола в отношении негативных симптомов. Также арипипразол был не менее эффективен, чем галоперидол, в годичном исследовании профилактики рецидивов шизофрении, однако его реже отменяли из-за побочных эффектов. Начальная доза арипипразола при шизофрении составляет 10 мг/сут. при максимальной рекомендуемой дозе 30 мг/сут. Если у пациента возникает возбуждение на дозе 10 мг/сут., следует снизить дозу (например, до 5 мг/сут.). Ко времени подготовки руководства во многих плацебо-контролируемых исследованиях была показана эффективность арипипразола при острой мании. Антиманиакальный эффект арипипразола превосходил эффект плацебо и проявлялся в течение первых 4 дней терапии (Keck P.E. et al., 2003a). Арипипразол значительно уменьшает раздражительность, лабильность и агрессию, связанную с острой манией. В исследованиях также показано, что арипипразол эффективен при поддерживающей терапии БАР типа I. В этих случаях он отдалает рецидив мании. Таким образом, арипипразол – один из немногих препаратов, одобренных FDA для поддерживающей терапии БАР. По данным исследований поддерживающей терапии, арипипразол способствует увеличению периода времени до следующего эпизода мании. Однако данные исследований не позволяют оценить эффективность арипипразола в профилактике депрессии. В настоящее время проводятся исследования арипипразола при депрессии в рамках БАР. Арипипразол, как и другие атипичные антипсихотики, одобрен FDA для лечения острых состояний при БАР. При мании арипипразол назначают в дозе 10 мг/сут., максимальная допустимая доза составляет 30 мг/сут.

Проводят исследования для оценки эффективности арипипразола при психозе, связанном с болезнью Альцгеймера, и нет оснований предполагать, что он не будет эффективен.

Арипипразол имеет длительный период полужизни (приблизительно 50–80 ч), поэтому для достижения стабильной концентрации требуется до 2 нед. Это свойство позволяет принимать препарат 1 раз в сутки. В процессе разработки депо-форма для поддерживающей терапии при шизофрении и внутримышечная форма короткого действия для купирования ажитации.

Препарат должен обладать выраженными антидепрессивными свойствами и в связи с этим может быть эффективен в купирующей терапии депрессивной фазы БАР и длительной поддерживающей терапии БАР. В дозе 10 мг/сут. арипипразол часто вызывает нежелательную активацию у пациентов с депрес-

сий, поэтому мы рекомендуем начинать с дозы 2,5 или 5 мг/сут. и повышать дозу при переносимости через 4–7 дней.

Профиль побочных эффектов арипипразола значительно благоприятнее, чем у большинства других атипичных антипсихотиков. Согласно данным о длительном применении в течение 1 года, арипипразол не влияет на массу тела, как и зипрасидон, и не меняет длительность интервала Q–T. Арипипразол – один из немногих антипсихотиков (как типичных, так и атипичных), которые не повышают уровень пролактина и могут даже снизить его. Пока неясно, чаще ли арипипразол вызывает акатизию, чем другие антипсихотики; для уточнения потребуются сравнительные исследования.

На первый взгляд арипипразол может конкурировать с одним из основных атипичных современных антипсихотиков – оланзапином. Узкий диапазон доз, отсутствие изменений Q–T и массы тела делают его крайне привлекательным для врачей. Основной вопрос в том, означают ли уникальные фармакологические свойства уникальную эффективность у различных пациентов.

Типичные антипсихотики

На рынке США доступны около 15 типичных антипсихотиков, из них наиболее часто назначается галоперидол. Предположительно, эти препараты отличаются от приобретающих все большее значение атипичных антипсихотиков более высоким соотношением антагонизма к D_2 - и $5-HT_2$ -рецепторам. Кроме того, они на более длительный период блокируют дофаминовые рецепторы.

Типичные антипсихотики сохраняют некоторые преимущества перед атипичными. Одно из наиболее значимых – стоимость. Большинство типичных антипсихотиков выпускаются в виде дженериков, стоимость которых во много раз ниже, чем у новейших препаратов. Результаты исследований CATIE и CUtLASS 1 ставят под сомнение представление о том, что типичные антипсихотики менее эффективны или хуже переносятся при шизофрении. Еще одно преимущество типичных антипсихотиков – доступность инъекционных форм и депо-форм. И, наконец, высокопотенциальные антипсихотики значительно реже вызывают прибавку массы тела, чем большинство атипичных антипсихотиков. У некоторых пациентов ожирение и его последствия повышают отдаленный риск для здоровья значительно больше, чем ЭПС.

Тем не менее относительно низкий риск ЭПС и несколько более выраженное влияние на негативные и когнитивные симптомы сделали атипичные препараты более предпочтительными для длительного лечения психоза. Несмотря на указанные преимущества атипичных антипсихотиков, многие пациенты с шизофренией продолжают принимать типичные антипсихотики, и до определенного времени эта ситуация не изменится.

Несмотря на то что пока не было получено доказательств превосходства одного антипсихотика над другим в эффективности, некоторые пациенты определенно лучше отвечают на один препарат, чем на другой. Как и в случае других классов психотропных препаратов, выбор типичного антипсихотика основан в большей степени на побочных эффектах, чем на других факторах.

Типичные антипсихотики (D_2 -антагонисты): обзор	
Эффективность	Шизофрения (позитивные симптомы) (показание, одобренное FDA) Синдром Туретта (пимозид; одобрен FDA) Мания (одобрен FDA только хлорпромазин) Психотическая депрессия (в сочетании с антидепрессантами) Лекарственный психоз Ажитация ¹ , тошнота, икота (нет одобрения FDA по этим показаниям, используется без рекомендации)
Побочные эффекты	ЭПС (более характерно для высокопотенциальных препаратов) ЗНС (редко) Сухость во рту, запоры, задержка мочи, седация, прибавка массы тела (более характерно для низкопотенциальных препаратов) Офтальмологические и дерматологические осложнения Удлинение интервала Q–T (тиоридазин)
Дозы и способы введения	Индивидуальное дозирование Начинают с 50–150 мг эквивалента хлорпромазина (см. табл. 4–2) при максимальной дозе 300–600 мг эквивалента хлорпромазина (например, 6–12 мг галоперидола)
Безопасность при передозировке	Угнетение ЦНС, гипотензия, изменения ЭКГ, ЭПС. Поддержание функций жизнедеятельности, промывание желудка. Не вызывать рвоту из-за риска аспирации
Лекарственные взаимодействия	Препараты, угнетающие ЦНС: ↑ седации Антациды: ↓ всасывания антипсихотика Карбамазепин: ↓ концентрации антипсихотиков СИОЗС: ↑ концентрации антипсихотиков Никотин: ↓ концентрации антипсихотиков Меперидин: ↑ седации, гипотензия β-блокаторы: ↑ гипотензии; могут ↑ концентрацию антипсихотиков и β-блокаторов ТЦА: могут ↑ концентрацию антипсихотиков и ТЦА Вальпроевая кислота: хлорпромазин может ↑ концентрацию вальпроевой кислоты

¹ Ажитация: FDA одобрило по этому показанию только оланзапин для внутримышечного введения.

Низкопотенциальные препараты, например хлорпромазин, в меньшей степени вызывают ЭПС и в большей – седацию, прибавку массы тела и постуральную гипотензию, чем высокопотенциальные антипсихотики. С другой стороны, высокопотенциальные препараты, например галоперидол и флуфеназин, используются чаще, чем низкопотенциальные, несмотря на высокий риск ЭПС. Антигистаминные и антихолинергические эффекты низкопотенциальных антипсихотиков могут значительно препятствовать повседневной деятельности у многих пациентов. Умение применять эти препараты состоит в выборе оптимального антипсихотика и устранении неизбежных побочных эффектов.

Побочные эффекты**Седация**

Седация, которая часто сопровождается слабостью, может быть полезна на ранних этапах лечения, но нежелательна после улучшения состояния. Все антипсихотики могут вызывать седацию у определенных пациентов в определенных дозах, но в целом наибольшим седативным эффектом обладает хлорпромазин. Его седативный эффект часто крайне неприятен для здоровых добровольцев, даже после однократного приема 25 или 50 мг препарата, однако иногда этот эффект становится терапевтически ценным при психозе или расстройстве личности. Тиоридазин, хлорпротиксен и локсапин также часто проявляют относительно выраженные седативные свойства, тогда как другие высокопотенциальные антипсихотики менее седативны или вообще не вызывают седации. Согласно одной из стратегий терапии острых состояний, дозу антипсихотика постепенно повышают до уменьшения психотических проявлений; в этой ситуации развивается выраженная седация, которая требует последующего снижения дозы. При длительном лечении седация и слабость перекрываются с акинезией – побочным эффектом, который проявляется в инертности, отсутствии активности и недостатке спонтанных движений. Акинезия часто устраняется противопаркинсоническими препаратами; при снижении дозы она может редуцироваться без коррекции, но более медленно. При использовании антипсихотиков методом повышения дозы по мере необходимости (перорально или парентерально) седация, по всей видимости, становится основным эффектом, даже если желаемый эффект – уменьшение психотических проявлений. Как отмечалось ранее, для этой цели больше подходят бензодиазепины (например, лоразепам 1–2 мг). К сожалению, краткосрочное (или длительное) применение любого препарата по мере необходимости никогда не изучалось в качественных исследованиях.

Вегетативные эффекты

Все антипсихотики могут вызывать ортостатическую гипотензию, однако чаще и в большей степени она развивается под влиянием низкопотенциальных антипсихотиков, преимущественно хлорпромазина и тиоридазина. Наиболее предрасположены к гипотензии пожилые и соматически ослабленные больные. Все типичные антипсихотики также вызывают антихолинергические эффекты, которые наиболее типичны для тиоридазина, но также свойственны для хлорпромазина, мезоридазина и трифлуоперазина. У других препаратов антихолинергические эффекты менее выражены. Возможны сухость во рту, запоры, задержка мочеиспускания, а также нечеткость зрения. При сочетании антипсихотиков с другими антихолинергическими препаратами (противопаркинсоническими или ТЦА) может развиваться делирий или парез кишечника. Запоры – более мягкая форма этого эффекта. Задержка эякуляции часто развивается на фоне тиоридазина и возможна на фоне других препаратов этого

класса. Крайним выражением этого эффекта является импотенция. В связи с этим следует спрашивать пациента об изменениях в половой функции, поскольку пациент может стесняться рассказать о них самостоятельно.

Эндокринные эффекты

Непосредственный эффект типичных антипсихотиков – повышение уровня пролактина в крови. Этому эффекту посвящено множество публикаций. Предлагается даже оценивать уровень пролактина вместо определения концентрации антипсихотика. Однако использование показателей пролактина в качестве маркеров для подбора адекватной дозы антипсихотика в условиях стационара недостаточно изучено. В одном исследовании показано, что при низком уровне пролактина вероятность рецидива выше, чем при высоком. Гиперпролактинемия может сопровождаться увеличением молочных желез и галактореей как у женщин, так и у мужчин, а также быть причиной импотенции у мужчин и аменореи у женщин, что иногда наблюдается на фоне применения антипсихотиков. Для коррекции гиперпролактинемии можно использовать дофаминергические препараты, например амантадин (200–300 мг/сут.) или бромокриптин (7,5–15 мг/сут.).

Все антипсихотики могут вызывать прибавку массы тела, часто значительную. Пока неясно, насколько она обусловлена повышением аппетита или снижением активности. С наименьшей вероятностью повышает массу тела молиндон, причем при его применении возможно даже снижение массы тела; причины этого эффекта также неизвестны. Несмотря на то что все антипсихотики, кроме тиоридазина, обладают выраженным противорвотным эффектом, при их использовании иногда по невыясненным причинам может развиваться тошнота и рвота.

Офтальмологические и дерматологические осложнения

На фоне антипсихотиков (как и любых других препаратов) могут возникать разнообразные аллергические сыпи на коже, однако наиболее часто это связано с хлорпромазином. Хлорпромазин при длительном применении в высоких дозах может вызвать пигментацию областей, подвергающихся воздействию солнечного света, и отложение пигмента в глазном яблоке, в основном в заднем слое роговицы и передней части хрусталика. Такие отложения никогда не нарушают зрения, поэтому регулярных осмотров при помощи щелевой лампы не требуется. Тем не менее при снижении прозрачности хрусталика, заметном при направлении света в глаз, необходимо регулярное обследование офтальмолога. Подобные отложения, возможно, связаны только с хлорпромазином, однако, предположительно, могут появляться и на фоне других препаратов. Пигментация сетчатки возможна только при использовании тиоридазина (и никогда на фоне его метаболита мезоридазина). В связи с тяжелыми и необратимыми изменениями зрения нельзя назначать тиоридазин в дозах свыше 800 мг/сут. Хлорпромазин часто вызывает фотосенси-

билизацию кожи, что проявляется тяжелыми ожогами на открытых участках кожи после относительно непродолжительного (30–60 мин) пребывания на солнце. Солнцезащитные средства, содержащие *пара*-аминобензойную кислоту (ПАБК), которая отражает солнечные лучи, позволяют избежать этого эффекта. Другие антипсихотики также могут вызывать фотосенсибилизацию, поэтому при их использовании пациентам следует защищать кожу от прямого солнечного света. Фотосенсибилизацию лучше всего определять, осторожно увеличивая длительность пребывания на солнечном свете. Многие пациенты переносят солнечный свет нормально. Хлорпромазин не рекомендуется назначать пациентам, которые на работе или отдыхе много времени проводят на солнце. При длительном приеме хлорпромазина может развиваться синевато-серая или сиреневая пигментация кожи на доступных для солнечного света участках, которая может постепенно исчезать при отмене препарата.

Другие и редкие осложнения

Хлорпромазин и тиоридазин, а также, вероятно, и другие типичные антипсихотики могут вызывать агранулоцитоз. Частота этого явления невысока: предположительно 1 случай на 5000 пациентов, получающих эти препараты. Агранулоцитоз обычно проявляется в первые 3 месяца лечения. Поэтому частых или регулярных общих анализов крови не требуется. Тем не менее при появлении болей в горле и лихорадки в первые несколько месяцев лечения показан срочный анализ количества лейкоцитов, чтобы исключить это редкое, но тяжелое осложнение. Возможна лейкопения в пределах $3-4 \cdot 10^9/\text{л}$, которая в целом неопасна. В свою очередь, агранулоцитоз, который часто диагностируют при снижении числа лейкоцитов ниже $2 \cdot 10^9/\text{л}$ и полиморфно-ядерных лейкоцитов до $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, крайне опасен и требует неотложной помощи гематолога. Очевидно, что при количестве лейкоцитов менее $3 \cdot 10^9/\text{л}$ показана отмена препарата. Отдельные вопросы, связанные с агранулоцитозом на фоне клозапина, см. в разделе о клозапине ранее в этой главе.

На раннем этапе применения хлорпромазина относительно часто (в 2–3% случаев) наблюдалась аллергическая форма обструктивного гепатита, однако в последние годы это осложнение встречается значительно реже. Однако даже в прошлом, когда аллергический обструктивный гепатит развивался чаще, он протекал относительно мягко, был кратковременным и не приводил к некрозу или необратимому повреждению печени. На фоне других антипсихотиков нарушения функции печени столь редки, что можно считать отклонения в показателях функции печени на фоне этих препаратов вызванными какими-либо интеркуррентными, не связанными с препаратом факторами. Такие отклонения, если они не тяжелые и не прогрессируют, не должны быть основанием для отмены эффективного антипсихотика, в котором нуждается пациент, несмотря на то что терапевты склонны необоснованно обвинять антипсихотики в нарушениях печеночных показателей.

На фоне лечения антипсихотиками могут развиваться судорожные расстройства, однако только промазин (не используется в настоящее время) вызы-

вал их с относительно значимой частотой. Нам неизвестны надежные данные о сравнительном влиянии антипсихотиков на порог судорожной активности. Однако мы предполагаем, что в редких случаях, зафиксированных в McLean Hospital, локсапин и хлорпромазин могли вызывать судорожные расстройства. Мы также предполагаем, что высокопотенциальные препараты с меньшей вероятностью вызывают судорожные расстройства, чем другие типичные антипсихотики. Известно, что пациенты с диагностированной эпилепсией, которые получают антиконвульсанты, часто принимают антипсихотики без явных изменений частоты судорожных расстройств. Судорожные расстройства, связанные с клозапином, обсуждались ранее в этой главе.

У молодых соматически здоровых пациентов наблюдались случаи внезапной смерти на фоне антипсихотиков. Предполагаемые механизмы – удлинение интервала Q–T, пируэтная тахикардия (torsade de pointes), фибрилляция желудочков и аспирация пищи или рвотных масс во время больших эпилептических припадков (grand mal), однако в целом причины окончательно не установлены. В инструкциях для некоторых типичных антипсихотиков, в том числе тиоридазина, мезоридазина и дроперидола содержится соответствующее предупреждение. После его появления применение этих препаратов резко сократилось. Сообщается о случаях смерти пациентов в наблюдательных палатах в летние месяцы. Возможно, это связано с влиянием антипсихотиков на терморегуляцию. Поскольку случаи внезапной смерти наблюдались у пациентов молодого возраста с психическими расстройствами и до внедрения антипсихотиков в практику, связь этого явления с приемом препаратов не доказана. За последние 30 лет больше всего случаев внезапной смерти (4) зафиксировано при использовании тиоридазина, однако даже на фоне этого препарата подобное случается крайне редко. По результатам изучения удлинения Q–T на фоне терапии антипсихотиками в 2000 г. в инструкцию тиоридазина и его метаболита мезоридазина (Серентила) внесено предупреждение об удлинении интервала Q–T. В связи с этим тиоридазин и мезоридазин редко используются в современной практике.

Неврологические эффекты

Несмотря на то что блокада дофаминовых рецепторов в полосатом теле считается основным механизмом развития всех неврологических побочных эффектов антипсихотиков, а для их коррекции обычно применяют антихолинэргические противопаркинсонические препараты, предполагаемый дисбаланс дофамина и ацетилхолина, возможно, только частично объясняет эти явления.

Дистония. Одна из наиболее ранних форм ЭПС – дистония, симптомы которой часто включают тонический спазм мышц языка, челюстей и шеи, обычно развивается в первые несколько часов или дней приема антипсихотика. Дистония может проявляться пугающим опистотонусом мышц всего тела с ригидностью мышц-разгибателей или ограничиваться только небольшой скованностью мышц языка. По данным одного небольшого исследования, дистония может развиваться при снижении, а не повышении концентрации

антипсихотика в крови, что предполагает возможность связи дистонии в таких случаях с эффектом рикошета при ослаблении блокады дофаминовых рецепторов. В любом случае дистонию можно достаточно эффективно корректировать профилактическим приемом противопаркинсонических препаратов. Дистония редко возникает на фоне тиоридазина. Чаше дистония наблюдается у молодых мужчин, хотя может развиваться у пациентов обоего пола в любом возрасте.

При ее появлении дистонию можно быстро купировать внутривенными инъекциями противопаркинсонических препаратов (для парентерального введения доступны только дифенгидрамин и бензтропин) или более медленно при внутримышечном введении. По некоторым данным, разные препараты, например диазепам, амобарбитал и кофеин-бензоат натрия, и даже гипноз также облегчают это состояние. Когда дистония исчезает и пациент защищен пероральными противопаркинсоническими препаратами, можно продолжать прием вызвавшего дистонию антипсихотика без рецидива дистонии. Многие пациенты чувствуют себя увереннее при замене препарата. У некоторых пациентов на фоне депо-формы флуфеназина дистония повторяется при последующих инъекциях.

Окулогирные кризы, которые проявляются насильственным вращением глазных яблок (обычно вверх) традиционно классифицируются как дистония, однако они достаточно часто появляются (и повторяются) на более поздних этапах лечения, что нетипично для классической дистонии.

Псевдопаркинсонизм. Через непродолжительное время после начала лечения (обычно от 5 дней до 4 нед.) возможно развитие явлений паркинсонизма. В отличие от идиопатической болезни Паркинсона, тремор по типу скатывания пилюль наблюдается редко, но часто выявляется мышечная скованность, ригидность по типу зубчатого колеса, однообразная поза, маскообразное лицо и даже слюнотечение. Характерна микрография, что может помочь дифференцировать вызванный антипсихотиками тремор от сходных нарушений, связанных с литием. Изредка развивается очень тяжелая паркинсоническая ригидность, которая приводит к инвалидности и даже обездвиженности. В таких случаях иногда ошибочно диагностируют кататонию. Столь тяжелая ригидность медленно реагирует даже на высокие дозы противопаркинсонических препаратов, и для ее купирования может потребоваться 2 нед. после отмены препарата. Часто при длительной поддерживающей терапии наблюдаются более мягкие формы псевдопаркинсонизма, усугубляющие связанную с шизофренией пассивность пациентов.

Акинезия. Акинезия (уменьшение спонтанных или произвольных движений) может наблюдаться на фоне поддерживающей терапии антипсихотиками при отсутствии признаков паркинсонизма. Регулярный грубый тремор также возможен в отсутствие других паркинсонических симптомов. Оба состояния корректируются либо противопаркинсоническими препаратами, либо уменьшением дозы антипсихотика.

Акинезию, так же как псевдопаркинсонизм и депрессию, можно ошибочно квалифицировать как негативные симптомы шизофрении. Один из способов

отличить апатию и афазию, связанную с психозом, от неврологических побочных эффектов антипсихотиков – двухнедельный курс биперидена. Если негативные симптомы исчезают, то, вероятнее всего, они были связаны с побочными эффектами антипсихотиков, а не с основным заболеванием. В тех же целях можно провести курс терапии антидепрессантами при подозрении на депрессию.

По результатам работы, проведенной в McLean Hospital, селегилин (Элдеприл) – ИМАО типа В (ИМАО-В), который используется при обычном паркинсонизме, также эффективен в дозе 5 мг 2 раза в сутки у пациентов с негативными симптомами шизофрении, принимающих антипсихотики. Терапия селегилином в дозах, не превышающих 10 мг/сут. (или 6 мг в форме пластыря), не требует специальной диеты, в отличие от неселективных ИМАО. Завершено плацебо-контролируемое исследование этого метода, в котором получены положительные результаты. Если селегилин «работает», трудно сказать, уменьшает ли он паркинсонические симптомы, депрессию или непосредственно устраняет негативные симптомы.

Акатизия. Акатизия (неусидчивость), вызванная антипсихотиками, – наименее понятное и наиболее тягостное из неврологических побочных эффектов этих препаратов. Проявления акатизии разнообразны: от неприятного субъективного ощущения мышечного дискомфорта до возбужденности, отчаянного и дисфоричного хождения с рыданием и заламыванием рук. Между этими крайними проявлениями возможна утрата способности долго сидеть на одном месте, потребность стоять, ходить или постоянно менять положение тела. Акатизию иногда ошибочно принимают за психотическую агитацию и неправильно лечат повышением дозы антипсихотика. Акатизия может развиваться даже после первой дозы антипсихотика, однако ее появление возможно в любое время в первые недели лечения.

Акатизия развивается на фоне тиоридазина и оланзапина, как и при терапии более старыми антипсихотиками, и даже при использовании клозапина и рисперидона. Акатизия хуже поддается коррекции антипаркинсоническими препаратами, чем другие неврологические побочные эффекты, и может быть препятствием для поддерживающей терапии, так как является основной причиной отказа пациента от продолжения лечения. По результатам исследований, пропранолол в дозе 30–120 мг/сут. иногда устраняет акатизию, резистентную к антипаркинсоническим препаратам и бензодиазепинам, например лоразепаму. Эффективность пропранолола ставит под сомнение теорию о том, что в основе акатизии лежит блокада дофаминовых рецепторов.

Правильное, ритмичное раскачивание ног (вниз-вверх и, реже, к себе и от себя) часто наблюдается на фоне антипсихотиков и, возможно (но не обязательно), является вариантом акатизии, однако некоторые считают его формой тремора. Пациенты часто не замечают этого симптома и не страдают от него.

Наилучший способ отличить акатизию – уточнить у пациента, откуда исходит неусидчивость: от мышц или от головы. В первом случае речь идет об акатизии, во втором – о проявлениях тревоги. Если возникают сомнения, то безопаснее считать расстройство акатизией, поскольку передозировка

антипсихотика встречается значительно чаще, чем недостаточная доза для купирования тревоги.

Лекарственная терапия акатизии часто требует полипрагмазии. Некоторым пациентам помогают противопаркинсонические препараты, β -блокаторы и бензодиазепины, однако может потребоваться одновременное назначение нескольких препаратов. Также следует рассмотреть возможность снижения дозы антипсихотика.

Применение противопаркинсонических препаратов

В течение десятилетий продолжают ожесточенные споры о профилактической противопаркинсонической терапии (Stanilla J.K., Simpson G.M., 1995). Многие опытные клиницисты считают, что при рутинном назначении противопаркинсонических средств всем пациентам, которые начинают (или возобновляют) прием антипсихотиков, улучшается переносимость препарата и предотвращаются тяжелые побочные эффекты. Другие полагают, что при совместном приеме антипсихотика и противопаркинсонического препарата может повыситься токсичность в сравнении с монотерапией антипсихотиком, и предлагают добавлять противопаркинсонические препараты только при появлении неврологических побочных эффектов.

По нашему мнению, получено достаточно доказательств того, что противопаркинсонические препараты устраняют неврологические побочные эффекты, чтобы применять их рутинно у пациентов с острым психозом моложе 45 лет, которые начинают прием типичных антипсихотиков, если нет противопоказаний для противопаркинсонических препаратов. В более редких случаях при осторожном дозировании типичных антипсихотиков (например, галоперидол 1–3 мг/сут.) профилактическое назначение противопаркинсонических препаратов не требуется. Если при лечении острых состояний профилактическая терапия противопаркинсоническими средствами не назначается, их следует использовать по мере необходимости. В течение периода от 4 нед. до 6 мес. после отмены антипсихотика противопаркинсонические препараты можно использовать только по мере необходимости или отменить полностью.

У некоторых пациентов (приблизительно у 15%) повторно развиваются неврологические побочные эффекты, но больше пациентов (приблизительно 30%) чувствуют себя лучше (меньше тревоги или заторможенности) при продолжении приема противопаркинсонических препаратов. Некоторые пациенты с хронической шизофренией желают отменить антипсихотическую терапию, однако настаивают на продолжении приема противопаркинсонических препаратов (Wojcik J., 1979). Крайне редко пациенты используют тригексифенидил или другие противопаркинсонические препараты, чтобы испытать подъем настроения, однако значительно больше пациентов лучше переносят антипсихотики в сочетании с противопаркинсоническими препаратами, чем без них. Редко возможно развитие антихолинергического делирия или пареза кишечника на фоне приема противопаркинсонических препаратов; более частые побочные эффекты – сухость во рту и нечеткость зрения.

Диапазоны доз противопаркинсонических препаратов приведены в таблице 4-5. Вероятно, если можно было бы определять концентрацию самого препарата или уровень антихолинергического действия радиорецепторным анализом, можно было бы подобрать дозу этих препаратов более точно. В настоящее время, если не уменьшаются неврологические эффекты и не развивается сухость во рту, можно осторожно повышать дозу даже выше, чем указано в инструкциях к препаратам, однако снижение дозы антипсихотика может быть более эффективно.

Считается, что большинство противопаркинсонических препаратов действует за счет антихолинергических эффектов и, возможно, эти средства не различаются между собой, однако в редких случаях мы наблюдали синдромы, которые устранялись только антихолинергическими антигистаминными препаратами дифенгидрамино или этопропазином. Пока нет ни одного руководства для врачей, основанного на данных сравнительных исследований. Возможно, дифенгидрамин оказывает больший седативный эффект, а тригексифенидил – несколько большее стимулирующее действие, тогда как бипериден (Акинетон) можно считать нейтральным в этом контексте (см. табл. 4–5). Амантадин, который, предположительно, действует как агонист дофаминовых рецепторов, можно применять в дозах 200–300 мг/сут. Возможно, амантадин не менее эффективен, чем антихолинергические противопаркинсонические препараты, но и не имеет бесспорных преимуществ. Толерантность к его антипаркинсоническим свойствам может быть более проблематичной, чем толерантность к антихолинергическим противопаркинсоническим препаратам. Тем не менее амантадин может быть полезен при галатозе, поскольку снижает уровень пролактина в крови. Несмотря на то что агонист дофаминовых рецепторов теоретически должен оказывать стимулирующее действие, пациенты иногда сообщают о седативном эффекте. Бромокриптин – еще один агонист дофаминовых рецепторов, который также исследовался при идиопатической болезни Паркинсона. Он может быть эффективен при лекарственном псевдопаркинсонизме и, по всей видимости, не усиливает симптомы психоза на фоне стабильных доз антипсихотиков. Систематических исследований L-дофы при псевдопаркинсонизме не проводилось. Предполагается, что этот препарат действует очень медленно и может усиливать психоз. В целом стандартные противопаркинсонические препараты не влияют на психоз: в нескольких контролируемых исследованиях не обнаружено различия между сочетанием антипсихотиков с противопаркинсоническими препаратами и монотерапией антипсихотиками.

Вследствие антихолинергических эффектов противопаркинсонические препараты могут вызывать когнитивные нарушения у психически здоровых людей и пациентов с шизофренией. Степень и клиническое значение этих эффектов неясны, однако возможно, что легкие расстройства когнитивной функции, вызванные антихолинергическими препаратами, могут быть незаметны у пациентов, которые уже имеют когнитивные нарушения или находятся в состоянии седации. Необходимо помнить, что у пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона может развиваться делирий при

Таблица 4-5. Противопаркинсонические препараты: названия, формы выпуска и дозировки, диапазоны доз

Международное название	Торговое название	Формы выпуска и дозировки	Стандартный диапазон доз, мг/сут.
В основном антихолинергические			
Бензтропин	Когентин ^a	Таблетки: 0,5; 1; 2 мг Раствор для инъекций: 1 мг/мл (2 мл в ампуле)	2-6
Бипериден	Акинетон	Таблетки (гидрохлорид): 2 мг	2-8
Дифенгидрамин	Бенадрил ^b	Таблетки: 25 мг Капсулы: 25; 50 мг Эликсир и сироп: 12,5 мг/5 мл (флаконы 120 и 480 мл) Раствор для инъекций: 50 мг/мл (флаконы 1 мл, содержащие однократную дозу; многодозовые флаконы 10 мл; шприц 1 мл)	50-300
Проклидин	Кемадрин	Таблетки: 5 мг	10-20
Тригексифенидил	Артап ^b	Таблетки: 2; 5 мг Эликсир: 2 мг/5 мл (флаконы 480 мл)	4-15
Дофаминергические			
Амантадин	Симметрел ^b	Таблетки и капсулы: 100 мг Сироп: 50 мг/5 мл (флаконы 480 мл)	100-300

^a В таблетках доступен только дженерик.^b Доступен как дженерик.

высоких дозах любых противопаркинсонических препаратов, в том числе амантадина, и при повышении дозы необходимо наблюдать за признаками органических расстройств.

Стоит упомянуть о двух новейших противопаркинсонических препаратах. Прамипексол (Мирапекс) и ропинирол (РеКвип) представляют новый класс агонистов дофаминовых рецепторов. Прамипексол был изучен в качестве средства лечения депрессии и психоза, однако единственное одобренное FDA показание – болезнь Паркинсона. Несмотря на то что наш опыт применения этих препаратов ограничен, мы наблюдали пациентов с шизофренией, которые отвечали на противопаркинсоническое действие этих препаратов в низких дозах без усиления психотических симптомов (<1 мг прамипексола в сутки). Получены доказательства того, что эти агонисты дофаминовых рецепторов могут быть эффективны при негативных симптомах шизофрении. Одна из проблем применения прамипексола и ропинирола – их достаточно высокая стоимость, и сторонние организации, например Medicare, обычно не компенсируют затраты на их применение при лекарственном паркинсонизме. Другая проблема заключается в том, что агонисты дофаминовых рецепторов вызывают зрительные галлюцинации у некоторых пациентов: приблизительно у 3% пациентов с болезнью Паркинсона наблюдаются зрительные галлюцинации на фоне агонистов дофаминовых рецепторов.

Поздняя дискинезия

У некоторых пациентов на фоне антипсихотиков развиваются аномальные непроизвольные неритмичные хореоформные или атетоидные движения. Эти движения чаще всего включают действия языком (подергивания, волнообразные движения, скручивание или протрузию языка) или пальцами (хореоформные движения или сжатие). В различных сочетаниях могут наблюдаться жевание или движения челюстей вбок, сжимание губ, гримасы, кривошея (в том числе синдром *retrocollis*), скручивание туловища, толкающие движения тазом, храпящие звуки при дыхании, атетоидные движения руками или только плечами, а также разнообразные движения пальцев ног, голеней и бедер. Иногда их трудно отличить от манерности при шизофрении и практически невозможно дифференцировать только на основании их феноменологии от других дискинезий с более редкой этиологией.

При типичных двигательных нарушениях, описанных выше, состояние квалифицируется как *поздняя дискинезия*. При размашистых атетоидных дистонических движениях и застывших гримасах или положениях шеи, рук или туловища состояние считают *поздней дистонией*, которая переносится тяжелее и чаще приводит к инвалидизации. Атетоидные дистонические движения часто сопутствуют более типичным движениям языка и губ при поздней дискинезии. Поздняя дистония чаще устраняется противопаркинсоническими препаратами, чем типичная поздняя дискинезия. Также возможна *поздняя акатизия* – синдром вынужденной неусидчивости, который сохраняется длительное время после отмены антипсихотика. Это явление

наблюдается даже реже, чем поздняя дистония. Также описан так называемый *поздний синдром Туретта*.

Тяжесть поздней дискинезии может варьировать от минимальных движений языка и пальцев до высокоамплитудных, инвалидизирующих, деформирующих движений. В большинстве случаев двигательные нарушения незначительны и незаметны для пациента и его родственников, либо не привлекают особого внимания, так как воспринимаются как легкие тики или неусидчивость. Даже в очевидных случаях дискинезия часто не приводит к каким-либо последствиям. Лишь приблизительно в 3% случаев дискинезия выражена настолько, что препятствует социальной и бытовой активности. Большинство пациентов и их родственников, по наблюдениям в Клинике поздней дискинезии в McLean Hospital, более обеспокоены возможными более тяжелыми последствиями легкой дискинезии, чем движениями, которые наблюдаются на момент консультации.

В настоящее время невозможно предсказать, у кого из пациентов разовьется дискинезия и в какой форме — ранняя или поздняя, легкая или тяжелая. Тем не менее, по последним данным, частота развития дискинезии составляет 2–4% в год в первые 7 лет применения типичных антипсихотиков, с повышением риска в возрасте старше 55 лет и при аффективных расстройствах (Cole J.O. et al., 1992; Jeste D.V. et al. 1995). При длительной госпитализации у пациентов с психозом распространенность дискинезии достигает 20–40%. В единичных случаях стойкая дискинезия может развиваться уже через несколько недель лечения антипсихотиками, однако в целом терапия антипсихотиками в пределах первых 6 месяцев считается безопасной в этом отношении. По нашему опыту, приблизительно у половины пациентов, у которых развилась явная дискинезия, это явление манифестировало на фоне стабильных поддерживающих доз, тогда как приблизительно у одной четверти двигательные нарушения впервые проявлялись при снижении дозы или отмене препарата (скрытая дискинезия). После отмены антипсихотика дискинезия может редуцироваться быстро, но может и сохраняться на протяжении недель, месяцев или лет. Иногда дискинезия спонтанно исчезает даже на фоне стабильных поддерживающих доз антипсихотика. Частота дискинезии достаточно высока у людей, которые не принимали антипсихотики (1–5% с увеличением с возрастом), поэтому не любая дискинезия, возникающая на фоне антипсихотика, связана с препаратом. К сожалению, невозможно отличить идиопатические случаи. Также не выделены факторы терапии, которые бесспорно связаны с дискинезией. Продолжительность антипсихотической терапии в большей степени коррелирует с дискинезией, чем суммарная доза.

Нет явных доказательств того, что какие-либо из типичных антипсихотиков реже вызывают позднюю дискинезию, чем другие. Клозапин вызывает позднюю дискинезию значительно реже, чем другие препараты; для рисперидона этот показатель не установлен. На основании данных фундаментальных исследований об избыточной пролиферации дофаминовых рецепторов под действием антипсихотиков у лабораторных животных сделан вывод

о том, что тиоридазин и молиндон реже вызывают позднюю дискинезию, чем другие антипсихотики. Тем не менее мы наблюдали несколько случаев поздней дискинезии при лечении исключительно или преимущественно тиоридазином и 2 подобных случая на фоне применения преимущественно молиндона. Мы также наблюдали пациента, который в течение многих лет получал различные антипсихотики, а затем у него развилась поздняя дискинезия после 1 года монотерапии рисперидоном. По нашему опыту, периоды отмены антипсихотиков не влияют на развитие поздней дискинезии, и применение лития не замедляет появление дискинезии.

Применение противопаркинсонических препаратов для коррекции поздней дискинезии — более сложный вопрос. В двух когортах по 100 пациентов, обследованных в McLean Hospital по поводу недавно развившейся поздней дискинезии, количество месяцев приема противопаркинсонических препаратов коррелировало с более медленным развитием расстройства; эти результаты были воспроизведены в обеих когортах. Напротив, по данным D.V. Jeste с соавт. (1995), в группе пожилых больных, которым обычно избегают назначать антипсихотики, применение противопаркинсонических препаратов было связано с повышением риска поздней дискинезии. В работе J.M. Kane (1995) обнаружено, что пациенты с тяжелыми неврологическими побочными эффектами антипсихотиков характеризуются высоким риском развития поздней дискинезии. Противопаркинсонические препараты явно усиливают дискинезию. Мы интерпретируем эти противоречивые данные следующим образом: профилактическое применение противопаркинсонических препаратов у пациентов молодого возраста безопасно и может предотвращать развитие поздней дискинезии, тогда как тяжелые неврологические побочные эффекты и пожилой возраст в сочетании с применением противопаркинсонических препаратов могут быть факторами повышенного риска поздней дискинезии. Таким образом, врачу следует тщательно взвесить пользу и риск лечения антипсихотиками, если предполагаемая продолжительность терапии больше нескольких месяцев. Этот вопрос следует обсудить с пациентом и его родственниками, если нет веских оснований этого не делать. В любом случае это должно быть зафиксировано в медицинских документах, а при появлении первых признаков дискинезии следует повторно обсудить ситуацию (подробнее об этом вопросе см. гл. 1 «Общие принципы психофармакотерапии»).

В длительных (от 2 до 10 лет) исследованиях показано, что поздняя дискинезия в целом не прогрессирует и со временем может ослабевать или исчезать. Часто при продолжении терапии антипсихотиками. Иногда в ряде небольших исследований показано, что витамин Е в дозе 400 МЕ 3 раза в день постепенно ослабляет позднюю дискинезию.

Пока не существует эффективного или стандартного лечения поздней дискинезии. Часто рекомендуют медленно снижать дозу антипсихотика, либо добавить литий, также есть сторонники применения резерпина. Иногда советуют сменить антипсихотик. В ряде небольших исследований показано, что витамин Е в дозе 400 МЕ 3 раза в день постепенно ослабляет позднюю

дискинезию, особенно если ее длительность не превышает 5 лет (Adler L. et al., 1993; Gardos G., Cole J., 1995). Более высокие дозы витамина Е вызывают диарею.

В отдельных небольших исследованиях позднюю дискинезию пытались корректировать разными неожиданными способами. Один из наиболее интересных подходов – бупирон в высоких дозах (Moss L.E. et al., 1992). Клозапин является единственным препаратом, эффективность которого при поздней дискинезии подтверждена (два контролируемых и крупное открытое исследование) (Gardos G., Cole J., 1995). Несмотря на большое число исследований клозапина, невозможно предсказать, улучшится ли состояние пациента, и если да, то насколько быстро. Также неизвестно, уменьшается ли поздняя дискинезия на фоне клозапина за счет действия самого препарата или за счет отмены типичного антипсихотика. Интересной возможностью лечения поздней дискинезии представляется применение габапентина. В одном исследовании показано, что габапентин в дозе 900–1800 мг редуцировал позднюю дискинезию в группе пациентов с аффективными расстройствами, получавших типичные антипсихотики (Hardoy M.C. et al., 1999).

Поздняя дискинезия – состояние, в значительной степени гетерогенное по ответу на лекарственную терапию. Несмотря на то что это расстройство, предположительно, связано с гиперактивностью дофаминергической системы и, следовательно, должно подавляться дофаминоблокирующими препаратами и усиливаться антихолинергическими противопаркинсоническими препаратами, но у некоторых пациентов наблюдается противоположный эффект. Кроме того, как ни парадоксально, псевдопаркинсонизм часто сопутствует дискинезии. Во многих случаях бензодиазепины частично уменьшают дискинетические движения. Также применялось большое количество других препаратов, влияющих на ЦНС, которые иногда были эффективны. К счастью, большинство случаев дискинезии достаточно легкие, чтобы требовать специального лечения. При необходимости фармакологической коррекции клозапин представляется наиболее эффективным, но потенциально опасным средством; витамин Е эффективен и безвреден. Оланзапин требует дальнейших исследований. Помимо этого, часто врач и пациент разрабатывают индивидуальные схемы лечения, которые со временем действуют.

Злокачественный нейролептический синдром

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) – потенциально угрожающее жизни осложнение терапии антипсихотиками. Приводятся разные показатели частоты этого синдрома, которые варьируют от 0,7 до 2,4%, однако наиболее правдоподобным представляется 1% из всех пациентов, получающих антипсихотики. Несмотря на то что в разных публикациях используются различные диагностические критерии ЗНС, общепризнано, что ЗНС всегда протекает с гипертермией, тяжелыми ЭПС и вегетативными нарушениями. Операциональные критерии ЗНС, которые в настоящее время используются в McLean Hospital, представлены в таблице 4–6. Там же пред-

ставлен подробный перечень симптомов, которые могут наблюдаться при ЗНС (см. также гл. 10 «Терапия в отделениях неотложной помощи»).

Ошибочная диагностика возможна, когда гипертермия вызвана одновременно инфекцией и псевдопаркинсонизмом, однако тяжелая ригидность мышц, которая часто наблюдается при ЗНС, редко сопровождается инфекцией. Концентрация креатинкиназы в сыворотке может быть повышена при внутримышечных инъекциях или насильственной фиксации, однако редко превышает 1000 МЕ/мл. Антипсихотики могут нарушать функцию центра терморегуляции в головном мозге, что может вызвать тепловой удар, особенно в жаркую погоду в закрытых помещениях, при этом отсутствуют другие проявления ЗНС. Вызванная антипсихотиками кататония, фактически тяжелая паркинсоническая ригидность, может протекать в отсутствие лихорадки.

ЗНС чаще всего манифестирует в пределах 1–3 дней на фоне приема антипсихотика. Во многих случаях состояние развивается в первую неделю, в большинстве случаев – в первый месяц лечения антипсихотиками. Получены некоторые свидетельства того, что комбинация с литием повышает вероятность ЗНС. ЗНС наблюдается на фоне всех широко применяемых антипсихотиков, однако тиоридазин, возможно, вызывает его реже других препаратов. Доза, по-видимому, не имеет решающего значения, однако низкие дозы, возможно, более безопасны. Не доказано, что антипсихотики в депо-форме чаще вызывают ЗНС, однако их продолжительное действие приводит к двукратному увеличению продолжительности синдрома (Glazer W.M., Kane J.M., 1992).

Оптимальное лечение предполагает раннее выявление, отмену антипсихотиков и (при средней тяжести или тяжелом ЗНС) быструю доставку в медицинское учреждение. Агонист дофамина бромокriptин в дозе 5 мг каждые 4 часа часто уменьшает мышечную ригидность и лихорадку. В отделениях реанимации применяется дантролен, чтобы устранить мышечные спазмы. Антихолинергические противопаркинсонические препараты, вероятнее всего, неэффективны. Показано симптоматическое лечение (например, охлаждение тела).

Синдром может возобновиться после временной стабилизации состояния, поэтому пациент должен находиться под пристальным наблюдением в течение месяца. В этот период необходимо избегать назначения антипсихотиков.

Мы успешно применяли ЭСТ при длительных маниках у пациентов, которые недавно перенесли ЗНС.

У некоторых, но не у всех пациентов можно осторожно возобновить прием антипсихотиков в значительно более низких дозах. Не выяснено, безопаснее ли тиоридазин одной четверти дозы препарата, вызвавшего ЗНС. Целесообразно избегать депо-форм препаратов у пациентов с ЗНС в анамнезе.

Галоперидол деканонат

Депо-форма галоперидола может служить альтернативой депо-форме флуфеназина. Считается, что период полужизни депо-формы галоперидола достаточно продолжителен, чтобы вводить его 1 раз в 4 нед. Флуфеназин

Таблица 4–6. Операциональные диагностические критерии ЗНС

Для точной постановки диагноза необходимо наличие 3 признаков:

1. Гипертермия: температура в ротовой полости не менее 38,0°C в отсутствие других причин
2. Тяжелые экстрапиримидные нарушения, которые характеризуются двумя или более из следующих признаков: пластическая ригидность мышц, выраженный симптом зубчатого колеса, сиалорея, окулогирный криз, синдром *retrocollis*, опистотонус, тризм, дисфагия, хореоформные движения, шаркающая походка и сгибательно-разгибательные позы
3. Вегетативные нарушения, которые характеризуются двумя или более симптомами из следующих: артериальная гипертензия (повышение диастолического давления не менее чем на 20 мм выше исходного), тахикардия (повышение ЧСС не менее чем на 30 уд./мин), выраженная потливость и недержание мочи

При ретроспективной диагностике, если нет данных об одном из перечисленных выше признаков, допускается предположительный диагноз, если остальные два критерия точно выполняются и присутствует один из следующих признаков:

- 1) нарушение сознания, которое проявляется как делирий, мутизм, ступор или кома; 2) лейкоцитоз ($>15 \cdot 10^9/\text{л}$); 3) уровень креатинкиназы в сыворотке выше 1000 МЕ/мл

часто вводят 1 раз в 2–3 нед., однако нет исследований, в которых было бы показано, что депо-форма галоперидола 1 раз в 4 нед. более эффективна, чем депо-форма флуфеназина 1 раз каждые 4 недели, которую нередко применяют в таком режиме. Если предположить, что при пероральном введении 60–70 мг галоперидола биодоступно, т.е. сохраняется при прохождении через кишечник и печень, следует ежемесячно вводить дозу, равную 20 суточным пероральным дозам. Если пациент получает галоперидол в дозе 10 мг/сут., можно назначить галоперидола деканоат в дозе 200 мг/мес. Для перевода флуфеназина с пероральной формы на депо-форму коэффициент значительно ниже – при пероральной дозе 10 мг/сут. доза флуфеназина деканоата составляет 12,5 мг (0,5 мл) 1 раз в 3 нед. Мы полагаем, что при значительно меньшем коэффициенте перевода галоперидола деканоат также будет эффективным.

По результатам исследований диапазона доз галоперидола деканоата частота рецидивов у пациентов, принимающих 50 и 100 мг 1 раз в 4 нед., лишь незначительно выше, чем для принимающих 200 мг 1 раз в 4 нед. Доза 25 мг была неэффективна в отношении психотических симптомов. В нескольких контролируемых сравнительных исследованиях галоперидола деканоат был немного эффективнее и несколько реже вызывал ЭПС. В исследованиях, где сравнивали галоперидол в пероральной форме и форме депо, депо-форма вызывала меньше побочных эффектов; для флуфеназина ситуация была обратной. Врач, часто применяющий депо-формы, должен попробовать назначить депо-форму галоперидола нескольким пациентам и составить собственное мнение о его пользе и переносимости.

Представляется полезным определять концентрацию галоперидола в крови. Данные исследований концентрации галоперидола при пероральном

приеме, по-видимому, применимы к галоперидолу в форме депо, что теоретически определяет преимущество депо-форм галоперидола перед депо-формой флуфеназина. Тем не менее опубликовано множество исследований эффективных доз флуфеназина деканоата при шизофрении у амбулаторных больных в относительно стабильном состоянии, и этот старый пролонгированный препарат уже освоен в терапевтической практике (Kane J.M., 1995).

Другие методы лечения негативных симптомов

Негативные или дефицитарные симптомы значительно утяжеляют состояние пациентов при шизофрении. Такие симптомы, как уплощенный аффект, социальная отгороженность, ангедония, бедность речи и мышления приводят к инвалидности в не меньшей степени, чем позитивные симптомы. Несмотря на мнение некоторых исследователей о том, что негативные симптомы могут быть вызваны типичными антипсихотиками, эти нарушения описаны в литературе за 80 лет до того, как начали применяться антипсихотики.

Патофизиология негативных симптомов до сих пор не изучена. Одна из теорий, которая стала популярной в последние годы, состоит в том, что в их основе лежит относительный дефицит дофамина в префронтальной коре. Некоторые авторы сообщают, что леводопа, амфетамин, амантадин и бромокриптин эффективны при негативных симптомах шизофрении. Однако другие исследователи не обнаружили эффективности этих агонистов дофамина (Silver H., Gerasy N., 1995). Возможные затруднения при использовании таких препаратов связаны с риском обострения психотических симптомов у некоторых пациентов. Тем не менее низкие дозы стимуляторов в течение многих лет применялись, чтобы устранить седацию и слабость, связанные с типичными антипсихотиками и клозапином, и эти стимуляторы не приводили к обострению психоза так часто, как этого можно было ожидать. Другой подход – применение препаратов, подобных селегину, чтобы повысить биодоступность дофамина на фоне типичных антипсихотиков. В работе J.A. Bodkin и соавт. (1996), выполненной на выборке из 21 пациента, показано, что селегин в дозе 5 мг 2 раза в сутки в течение 6 нед. значительно уменьшает негативные симптомы и ЭПС при шизофрении и шизоаффективном расстройстве, но не влияет на позитивные симптомы. В таких малых дозах не предполагается значительного взаимодействия с атипичными серотонинергическими антипсихотиками, однако следует соблюдать осторожность. И наконец, низкие дозы типичных антипсихотиков могут повышать доступность дофамина в синапсе путем стимуляции пресинаптических дофаминовых ауторецепторов, что ведет к высвобождению большего количества дофамина. Опубликованы единичные сообщения об усилении позитивных и ослаблении негативных симптомов шизофрении на фоне низких доз антипсихотиков. Амисульприд – дофаминоблокирующий бензамидный антипсихотик, который еще не выпускается в США. В низких дозах, согласно плацебо-контролируемым исследованиям, он значительно уменьшает негативные симптомы шизофрении (Boyer P. et al., 1995). В вы-

ких дозах амисульприд и типичные антипсихотики могут усиливать негативные симптомы, снижая дофаминергический тонус в префронтальной коре.

Роль серотонина в патофизиологии позитивных и негативных симптомов привлекла значительное внимание с распространением клозапина. Как было описано ранее, все атипичные антипсихотики имеют более высокое соотношение сродства к 5-HT₂- и D₂-рецепторам, чем типичные. Некоторые 5-HT₂-антагонисты эффективны при психозах. Несмотря на то что серотонин вносит вклад в эффективность при позитивных симптомах и редкие случаи усиления ЭПС, серотонинергические препараты также эффективны при негативных симптомах. Все атипичные антипсихотики уменьшают негативные симптомы, что отчасти объясняется антагонизмом к 5-HT₂-рецепторам. Вызывает интерес сообщение о том, что миртазапин уменьшает негативные симптомы при шизофрении на фоне галоперидола (Berk M. et al., 2001). Помимо этого, в нескольких исследованиях показано, что СИОЗС могут уменьшать негативные симптомы при шизофрении. Например, E.Spina и соавт. (1994) в плацебо-контролируемом исследовании с участием 34 пациентов с шизофренией обнаружили, что добавление 20 мг/сут. флуоксетина к типичным антипсихотикам приводит к значительной редукции негативных симптомов. Сходным образом, показана эффективность пароксетина в дозе 30 мг/сут. при негативных симптомах (Jockers-Scherubl M.C. et al., 2005). Однако СИОЗС также могут усиливать токсичность типичных и атипичных антипсихотиков за счет конкурентного ингибирования фермента 2D6 цитохрома P450. В отдельных случаях мы применяли сертралин в дозе 50–100 мг/сут. в качестве дополнительного препарата при негативных симптомах и наблюдали умеренный эффект. Также предполагается, что некоторые другие антидепрессанты, в том числе селегиллин трансдермально (Bodkin J.A. et al., 2005) и миртазапин (Zoccali R. et al., 2004), а также транскраниальная магнитная стимуляция (Jin Y. et al., 2006) способны редуцировать негативные симптомы шизофрении.

В целом мы рекомендуем применять в качестве препаратов первого ряда при негативных симптомах шизофрении атипичные антипсихотики. Тем не менее если пациент не отвечает на атипичные антипсихотики или не переносит их, можно добавлять в схему терапии СИОЗС, миртазапин или агонисты дофамина.

Альтернативы терапии антипсихотиками

В настоящее время не разработано надежной, безопасной и эффективной лекарственной терапии шизофрении и других психотических расстройств, которая могла бы заменить дофаминоблокирующие антипсихотики. ЭСТ может купировать психотическое возбуждение и кататонический ступор, но не предотвращает последующих психотических эпизодов. Резерпин проявляет слабый антипсихотический эффект, который развивается медленно; даже в дозах 10–15 мг/сут. улучшение может наступить через 2 мес. и ста-

дия неконтролируемого поведения может наступить до того, как препарат подействует. Такая перспектива по меньшей мере разочаровывает. В ранних исследованиях наилучшие результаты были получены для резерпина в дозе 10 мг/сут. в первый месяц. В настоящее время считается затруднительным использовать высокие пероральные дозы: назначение резерпина в дозе 10 мг/сут. означает прием 40 таблеток по 0,25 мг. И, что хуже всего, в ранних исследованиях наблюдались случаи дискинезии. Литий может подавлять симптомы шизофрении и устранять эпизоды насилия при этом заболевании, однако он практически никогда не бывает эффективным в рамках монотерапии. Карбамазепин как дополнение к антипсихотикам также способствует редукции симптомов в некоторых случаях резистентных психозов, как показано в двойном слепом исследовании в Израиле (Klein E. et al., 1984), однако сам по себе не может быть адекватной терапией при шизофрении. В исследовании D.E.Casey и соавт. (2003) показано, что присоединение вальпроата к рисперидону или оланзапину было значительно более эффективным в терапии шизофрении, чем добавление к тем же психотикам плацебо. Диазепам в виде монотерапии быстро купировал психотические симптомы в небольших канадской и германской группах пациентов с параноидной шизофренией при его назначении в дозах от 70 до 400 мг/сут. (в германской группе применяли таблетки 50 мг). При этом не наблюдалось выраженной седации после первого дня лечения, а улучшение продолжалось в течение 4 нед. Ни в одном из исследований не анализировались данные катамнеза. В одном исследовании диазепам в высоких дозах усиливал симптомы шизоаффективного расстройства. Данные этих небольших, кратковременных исследований интересны, однако они не представляют реальной и эффективной фармакологической альтернативы типичным антипсихотикам.

Опубликовано не менее 7 сообщений о применении алпрозолама при шизофрении у пациентов, которые получали антипсихотики. В два из этих исследований включались пациенты с развернутыми паническими атаками, наряду с хроническим психозом. В обоих небольших исследованиях показано, что алпрозолам эффективно купирует панические приступы. В нескольких других небольших исследованиях, в основном в стационарах, показана эффективность добавления алпрозолама у некоторых пациентов. Исходная гипотеза состояла в том, что алпрозолам будет особенно эффективен при негативных симптомах, однако в исследованиях выявлено, что препарат эффективен как при позитивных, так и при негативных симптомах у некоторых пациентов. Единственное крупное плацебо-контролируемое исследование амбулаторной терапии шизофрении дало исключительно отрицательные результаты (Csernansky J.G. et al., 1988): ни диазепам, ни алпрозолам не превосходили плацебо в течение 8-недельной терапии. Несмотря на противоречивость данных, обоснован вывод о том, что алпрозолам может быть эффективен как средство дополнительной терапии при панических атаках или других выраженных тревожных симптомах.

На протяжении многих лет проводились исследования пропранолола в крайне высоких дозах (600–2000 мг/сут.) в рамках монотерапии или в ком-

бинации с антипсихотиками при острой и хронической шизофрении. Положительные результаты были получены в контролируемых исследованиях N.Yorkston и соавт. (1978), однако данные других исследований оказались противоречивыми, поскольку улучшение отмечалось лишь у некоторых пациентов. Кроме того, было зафиксировано 2 случая смерти пациентов, в одном из них причиной было скрытое кровотечение из язвы желудка, в другом – внезапная смерть неизвестной этиологии, поэтому метод не получил одобрения. Тем не менее в последующих клинических исследованиях пропранолола в дозах до 400 мг/сут. при психических расстройствах на фоне органической патологии с импульсивными действиями или агрессией показано, что препарат может быть эффективен в купировании вспышек гнева, однако не влияет на другие базисные органические дефекты поведения. Планируя такую терапию, необходимо проанализировать данные публикаций по этой теме и медленно повышать дозу, контролируя артериальное давление и пульс перед введением каждой дозы до перехода на стабильную эффективную дозу. Сообщается, что пропранолол повышает концентрацию хлорпромазина, а также других антипсихотиков в крови.

Возможно, хлорпромазин, вальпроат натрия и литий также более перспективны в терапии нарушений поведения при повреждениях головного мозга, деменции или задержке умственного развития, чем типичные антипсихотики. Низкие дозы вальпроата натрия и атипичных антипсихотиков могут быть эффективной дополнительной терапией при деменции. Тем не менее, как указывалось выше, некоторые атипичные антипсихотики могут быть связаны с повышенной вероятностью инсульта.

Новые антипсихотики на стадии клинической разработки

В США разрабатывается несколько антипсихотиков. Из них в 2007 г. наиболее близки к выпуску были два препарата – бифепрунокс и асенапин. Оба препарата на момент подготовки шестого издания данного руководства находились в фазе III разработки и могли быть одобрены в 2007 или 2008 г. Бифепрунокс – частичный агонист дофамина, сходный с арипипразолом. Как и у арипипразола, у него ожидается благоприятный профиль побочных эффектов, в том числе низкая способность вызывать прибавку массы тела, отсутствие риска повышения пролактина и относительно незначительное влияние на уровень липидов и глюкозы. Практически нет данных о том, что бифепрунокс более эффективен, чем другие атипичные антипсихотики. Асенапин – препарат более традиционного для атипичных антипсихотиков D_2 -/ 5 - HT_2 -типа. В ранних исследованиях асенапин проявлял благоприятный профиль побочных эффектов, однако результаты исследований при шизофрении противоречивы. Как асенапин, так и бифепрунокс также изучались при БАР.

В странах Европы доступны несколько других антипсихотиков. Некоторые из них используются в Европе уже много лет, однако так и не были выпущены в США. Некоторые не прошли скрининг FDA на канцерогенность; насколько

нам известно, это сульпирид, амисульприд и пенфлуридол. Флуспирилен, инъекционный препарат длительного действия, стабилизируется в виде суспензии веществом, которое не одобрено FDA.

Илоперидон (Зомарил), как и арипипразол и zipрасидон, в меньшей степени вызывает прибавку массы тела, чем другие атипичные антипсихотики. Это D_2 -/ 5 - HT_2 -антагонист, который одно время считался готовым к выпуску в конце 2003-го – начале 2004 г. Основные исследования были неудачными. Тем не менее новый производитель недавно сообщил о крупном исследовании с положительными результатами. В 2007 г. этот препарат еще не был одобрен. Кроме того, разрабатываются другие различные атипичные антипсихотики. Многие из них еще не имеют названия (например, ORG 5222), а также такие препараты, как Клозапрексин (DNA-клозапин [клозапин с докозагексаеновой кислотой]) – попытка улучшить профиль побочных эффектов клозапина), ампакины (которые также могут улучшить память) и множество других. Неясно, какие из этих атипичных препаратов в итоге появятся на рынке США и какими будут их преимущества перед современными антипсихотиками.

Другой атипичный антипсихотик, уже длительное время использующийся в Европе и Японии, – зотепин. Зотепин является D_2 -/ 5 - HT_2 -антагонистом, а также действует на другие серотониновые рецепторы, в том числе 5 - HT_6 и 5 - HT_7 . Кроме того, зотепин подавляет обратный захват норадреналина. Он имеет трициклическую химическую структуру, что обеспечивает антидепрессивные свойства. Зотепин, по-видимому, эффективен в некоторых случаях резистентной шизофрении и достаточно редко вызывает ЭПС. Тем не менее он имеет два серьезных недостатка: прибавка массы тела и седация. Не менее чем у трети пациентов масса тела значительно повышалась при дозах 75–450 мг/сут. Помимо этого, многие пациенты с трудом переносили сонливость, вызванную препаратом. В связи с этим маловероятно, что зотепин будет зарегистрирован в США.

Некоторые европейские антипсихотики никогда не изучались в США. Один из наиболее интересных из этих препаратов – пенфлуридол, антипсихотик, который известен как препарат длительного действия, допускающий пероральный прием 1 раз в неделю. По многим показателям этот препарат был бы значительно удобнее в частной практике, чем инъекционные антипсихотики, которые вводят каждые 2–4 недели. Перфеназин энантат был бы полезен только как альтернатива депо-формам флуфеназина или галоперидола. По нашему впечатлению, две компании, которые владели патентом на перфеназин в форме энантата/деканата, не могли прийти к соглашению о выпуске препарата. Пипотиазина пальмитат, другой антипсихотик в депо-форме, выпускаемый в Европе, а также флуспирилен, по-видимому, похожи на флуфеназина деканат.

Флупентиксола деканат, возможно, наиболее интересный из инъекционных препаратов длительного действия. Предполагается, что флупентиксол имеет более выраженные антидепрессивные свойства, чем другие антипсихотики, и в последнем 6-месячном двойном слепом исследовании амбулаторного лечения пациентов с депрессией с повторными суицидальными

попытками показано, что флупентиксол превосходит по эффективности плацебо. Этот препарат доступен в Канаде в форме таблеток 0,5 мг и инъекций длительного действия. Пероральная антидепрессивная доза составляет менее 3 мг/сут.; антипсихотическая доза – более 3 мг/сут.

Суплирид представляет собой атипичный антипсихотик, который значительно отличается по фармакологическим свойствам от более старых антипсихотиков. Тем не менее он вызывает псевдопаркинсонизм, акатизию, галакторию и позднюю дискинезию в такой степени, что его преимущество перед другими уже доступными в США антипсихотиками вызывает сомнения. Несколько препаратов, выпускаемых в Европе, клинически и фармакологически сходны с суплиридом. Один из них, метоклопрамид (Реглан), выпускается в США для лечения желудочно-кишечных расстройств, однако он, возможно, эффективен при психозе и, конечно, может вызывать типичные неврологические побочные эффекты и позднюю дискинезию. Большинство препаратов, подобных суплириду, оказывают выраженное противорвотное действие и ускоряют перистальтику, в том числе опорожнение желудка, что делает их эффективными при диспепсии.

Очень старый фенотиазиновый препарат метотримепразин (левопромазин) широко применяется в Европе. Это антипсихотик с мощным седативным действием, который обычно назначают на ночь. Препарат с меньшей вероятностью вызывает неврологические побочные эффекты в сравнении с другими типичными антипсихотиками. Может оказывать анальгетический эффект.

Мы обсуждаем эти препараты в американском руководстве по психофармакологии, поскольку в настоящее время FDA и таможенные службы под давлением со стороны пациентов со СПИДом разрешили 3-месячное обеспечение импортными препаратами, которые не выпускаются в США, для отдельного пациента с резистентным состоянием. Неясно, имеют ли эти препараты отличия или преимущества (как для кломипрамина при ОКР), которые побудили бы многих психиатров импортировать один или несколько из этих препаратов в США; тем не менее в некоторых случаях это может быть оправданно.

Литература

- Adler L, Peselow E, Rotrosen J, et al: Vitamin E treatment of tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 150:1405–1407, 1993
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al: Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 156:1686–1696, 1999
- Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, et al: Clozapine-induced agranulocytosis. *N Engl J Med* 329:162–167, 1993
- Aman MG, Arnold LE, McDougle CJ, et al: Acute and long-term safety and tolerability of risperidone in children with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15(6):869–884, 2005
- American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, et al: Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 27:596–601, 2004
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2nd Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1968

- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Edition. Revised. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1987
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000
- Ayd F: Lorazepam update: 1977–1985. *International Drug Therapy Newsletter* 20:33–36, 1985
- Azorin JM, Spiegel R, Remington G, et al: A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158:1305–1313, 2001
- Baldessarini R, Viguera A: Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 52:189–192, 1995
- Baldessarini RJ, Cole JO, Davis JM, et al: Tardive Dyskinesia (Task Force Report No 18). Washington, DC, American Psychiatric Association, 1980
- Baldessarini RJ, Cohen BM, Teicher MH: Pharmacological treatment, in Schizophrenia: Treatment of Acute Psychotic Episodes. Edited by Lew ST, Ninan PT. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1990, pp 61–118
- Baldwin DS, Montgomery SA: First clinical experience with olanzapine (LY 170053): results of an open-label safety and dose-ranging study in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 10:239–244, 1995
- Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ: The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 65:975–981, 2004
- Beckmann H, Haas S: High dose diazepam in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 71:79–82, 1980
- Benedetti F, Sforzini L, Colombo C, et al: Low-dose clozapine in acute and continuation treatment of severe borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 59:103–107, 1998
- Benveniste MJ, Leander JD: Olanzapine, an atypical antipsychotic, increases rates of punished responding in pigeons. *Psychopharmacology (Berl)* 119:133–138, 1995
- Berk M, Ichim L, Brook S: Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 14:339–343, 1999
- Berk M, Ichim C, Brook S: Efficacy of mirtazapine add-on therapy to haloperidol in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 16:87–92, 2001
- Bishop M, Simpson G, Dunnett C, et al: Efficacy of loxapine in the treatment of paranoid schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 51:107–114, 1977
- Bitter I, Dossenbach MR, Brook S, et al: Olanzapine HGCK Study Group: Olanzapine versus clozapine in treatment-resistant or treatment-intolerant schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28:173–180, 2004
- Blackwell B: Patient compliance with drug therapy. *N Engl J Med* 289:249–252, 1973
- Bodkin JA, Cohen BM, Salomon MS, et al: Treatment of negative symptoms in schizophrenia and schizoaffective disorder by selegiline augmentation of antipsychotic medication: a pilot study examining the role of dopamine. *J Nerv Ment Dis* 184:295–301, 1996
- Bodkin JA, Siris SG, Bermanzohn PC, et al: Double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of selegiline augmentation of antipsychotic medication to treat negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 162(2):388–390, 2005
- Bogenschutz MP, George Nurnberg H: Olanzapine versus placebo in the treatment of borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 65:104–109, 2004
- Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ, et al: Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. *Br J Psychiatry* 166:68–72, 1995
- Brown W, Laughren T: Low serum prolactin and early relapse following neuroleptic withdrawal. *Am J Psychiatry* 138:237–239, 1981
- Carpenter WT Jr: Serotonin-dopamine antagonists and treatment of negative symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 15 (1, suppl 1):30S–35S, 1995