Атипичные антипсихотики: похожие и разные

Термин «атипичные антипсихотики» («атипичные нейролептики») прочно укоренился в профессиональном лексиконе психиатров и научной литературе. Однако единых критериев атипичности и четких границ класса атипичных антипсихотиков до сих пор не существует. Нет убедительного объяснения, какое практическое значение для терапии психических расстройств имеют различия нейролептиков новых генераций по спектру влияния на рецепторные системы и структуры головного мозга. Прокомментировать эти вопросы согласился руководитель отдела медико-социальных проблем терапии психических расстройств Украинского НИИ социальной и судебной психиатрии (г. Киев), доктор медицинских наук Игорь Анатольевич Марценковский.

– Напомните вкратце клиническую историю атипичных антипсихотиков и смысл введения нового термина для обозначения нейролептиков.

– Первым ввели в клиническую практику атипичный нейролептик клозапин. Впрочем, сам термин «атипичные антипсихотики» стали широко использовать позже, после того как регистрацию прошли рисперидон и оланзапин. Затем появились кветиапин, зипразидон и сертиндол. Атипичными антипсихотиками последней генерации стали арипипразол, палиперидон, илоперидон, азенапин, луразидон. Некоторые психиатры к атипичным относят также амисульприд и даже тиоксантеновые нейролептики типа флупентиксола, хотя это не совсем обосновано. Для обозначения современных препаратов типа флупентиксола и зуклопентиксола, которые, по сути, являются результатом усовершенствования молекул классических нейролептиков и форм доставки, больше подходит понятие, используемое Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) – «высокопатентные конвенционные нейролептики».

Трактовка дефиниции атипичности эволюционировала по мере синтеза новых препаратов и выведения их на рынок. Сначала принято было считать, что основные различия в свойствах типичных и атипичных антипсихотиков заключаются в том, что последние не вызывают экстрапирамидных нарушений. Однако вскоре стало ясно, что этот отличительный признак не является абсолютным. В некоторых случаях атипичные антипсихотики все же могут индуцировать экстрапирамидные расстройства, прежде всего акатизию. Такие побочные эффекты наблюдаются при применении относительно высоких доз препаратов, при их быстром наращивании или отмене. Вместе с тем классические нейролептики в низких дозах могут и не вызывать экстрапирамидных побочных эффектов.

В дальнейшем было предложено считать атипичными те нейролептики, которые характеризуются меньшим риском развития любых свойственных для нейролептиков побочных эффектов, связанных с чрезмерной блокадой мезолимбического, тубероинфундибулярного и мезокортикального дофаминергических трактов головного мозга. Предполагается, что атипичные антипсихотики реже вызывают так называемый нейролептикиндуцированный дефицитарный синдром (его иногда называют феноменом гипофронтальности), нейролептическую депрессию и гиперпролактинемию. Однако и эти отличия не являются определяющими: среди антипсихотиков нового поколения есть препараты, часто вызывающие гиперпролактинемию.

Более приемлемым является определение атипичными тех антипсихотиков, которые имеют отличные от конвенционных препаратов механизмы действия, снижающие риск развития традиционных для нейролептиков побочных эффектов. Известно, что классические антипсихотики являются антагонистами дофаминергических рецепторов типа D_2. Их действие на различные участки мозга неселективно, поэтому они угнетают дофаминергическую передачу не только в мезолимбической и мезокортикальной системах (при этом решающим для купирования симптомов психоза является угнетение активности мезолимбических дофаминергических нейронов), но и в гипоталамусе (что вызывает гиперпролактинемию), в нигростриатуме (индуцируя тем самым экстрапирамидные расстройства) и в коре головного мозга (вызывая или ускоряя прогрессирование шизофренического дефекта).

– И все же, какой признак сегодня следует считать определяющим для класса атипичных антипсихотиков?

– Определяющей особенностью атипичных антипсихотиков является их селективное действие на мезолимбическую дофаминергическую передачу при минимальном влиянии на нигростриатум и гипоталамус, что снижает вероятность развития экстрапирамидных и эндокринных побочных эффектов. Одни атипичные антипсихотики, по-видимому, почти не влияют на эти отделы мозга (клозапин, кветиапин и арипипразол), другие все же оказывают некоторое действие (зипразидон, оланзапин), однако гиперпролактинемия при их применении наблюдается редко. Если же говорить о риске развития экстрапирамидных нарушений, в частности поздней дискинезии, то, судя по результатам многих исследований, при применении клозапина и оланзапина он очень мал. Риск поздней дискинезии при назначении рисперидона также существенно ниже, чем при применении классических нейролептиков.

– Можно ли утверждать, что атипичные антипсихотики имеют общие механизмы действия?

– Механизмы действия атипичных антипсихотиков изучены не полностью. Общие особенности клинического действия препаратов данной группы объясняют селективностью связывания с различными подтипами дофаминовых и серотониновых рецепторов.

Длительное время атипизм новых антипсихотиков связывали с низким уровнем блокады D_2-рецепторов и высоким уровнем блокады серотониновых рецепторов подтипа $5HT_{2A}$. Позже на примере арипипразола и кветиапина было продемонстрировано, что хорошая переносимость этих препаратов может быть связана с другими механизмами действия, относительным агонизмом к D_2-рецепторам.

Считается доказанным, что атипичные антипсихотики в большей степени блокируют рецепторы D_2-D_4 и $5HT_{2A}$ и в меньшей степени воздействуют на D_1, $5HT_{1A}$ и $5HT_{2C}$.

Различная степень влияния на рецепторные системы объясняет различия в профилях побочных эффектов и переносимости разных представителей класса атипичных нейролептиков. С блокадой $5HT_{2C}$-рецепторов связывают повышение аппетита и прибавку в весе, с блокадой М-холинорецепторов – ухудшение когнитивных функций. Выраженность седативного действия нейролептиков объясняют как способностью блокировать гистаминовые рецепторы, так и блокадой М-холинорецепторов. Скорость формирования дефицитарной апатико-абулической симптоматики на фоне нейролептической терапии, по-видимому, зависит от аффинитета антипсихотика к D_1-рецепторам. Нейролептики с высоким сродством к D_1-рецепторам, например бутирофеноны, приводят к снижению функциональной активности лобных отделов мозга, что сопровождается ухудшением когнитивного функционирования.

– Существует ли единая классификация атипичных антипсихотиков по происхождению молекул и спектру рецепторных взаимодействий?

– По химической структуре атипичные антипсихотики можно разделить на две группы: производные бензисоксазола (рисперидон и зипразидон); производные дибензотиазепина (клозапин, оланзапин, кветиапин). Различия между этими двумя группами атипичных нейролептиков по механизмам действия значительны. Производные бензисоксазола селективно действуют преимущественно на $5HT_{2A}$-рецепторы, а производные дибензотиазепина воздействуют на значительное количество рецепторных систем, то есть проявляют поливалентность действия. Различия в профилях взаимодействия с рецепторными системами мозга между отдельными препаратами не менее значительны, чем между указанными двумя группами атипичных антипсихотиков в целом. Эти различия наглядно демонстрируют диаграммы (рис.).

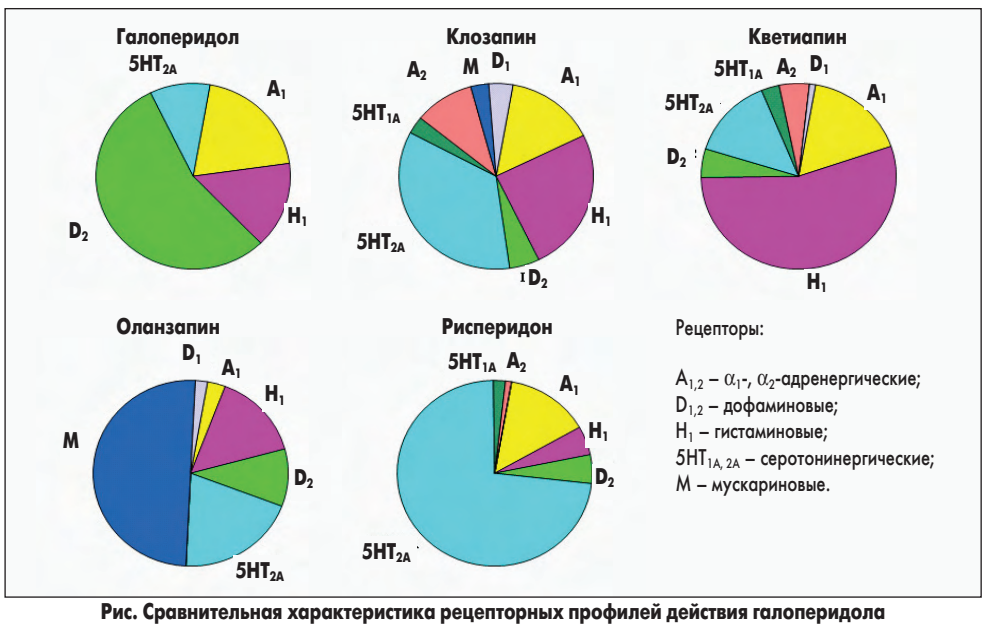

Рис. Сравнительная характеристика рецепторных профилей действия галоперидола и некоторых атипичных антипсихотиков

– Какова сфера применения атипичных антипсихотиков в современной психиатрии?

– Атипичные антипсихотики используются для лечения многих расстройств психики, включая шизофрению, биполярное расстройство, аутизм и депрессивное расстройство. Все чаще атипичные антипсихотики применяются вне зарегистрированных показаний: при посттравматическом стрессовом, обсессивно-компульсивном, генерализованном тревожном расстройствах, нарушениях пищевого поведения и расстройствах личности.

Наиболее широким является спектр показаний для применения рисперидона. Это, с одной стороны, обусловлено наибольшим опытом его применения в психиатрической практике, с другой – уникальными механизмами действия производных бензисоксазола. В малых дозах рисперидон блокируют преимущественно рецепторы $5HT_{2A}$, а в больших дозах – D_2-рецепторы. Поскольку блокада рецепторов $5HT_{2A}$ способствует усилению трансмиссии дофамина в мезокортикальной лобной области мозга, это приводит к улучшению концентрационной функции внимания, когнитивных и исполнительных функций, часто страдающих при депрессии и гипофронтальном дефекте у больных шизофренией. Различия механизмов действия малых и больших доз других антипсихотиков отличны, но также могут представлять интерес для клинической практики. Например, по-разному ведут себя малые и большие дозы амисульпирида и арипипразола. В малых дозах препараты могут усиливать нейротрансмиссию дофамина, устраняя ее дефицит при дефицитарных состояниях в лобных отделах мозга, в высоких дозах препараты могут диффузно блокировать дофаминергические тракты, вызывая характерные для классических нейролептиков побочные эффекты.

Различные свойства больших и малых доз рисперидона нашли применение в клинической практике. Рисперидон был одобрен FDA для лечения шизофрении, биполярного расстройства, мании и смешанного эпизода в структуре биполярного расстройства в дозе 3-4 мг/сут. Препарат также одобрен для лечения агрессии при аутизме, но в меньших дозах – 1-3 мг/сут. Кроме того, рисперидон в малых дозах (0,5-1 мг/сут) часто используется для аугментации (потенцирования терапии) при лечении резистентной к антидепрессантам депрессии и тревожных расстройств.

Имеются данные о том, что малые дозы рисперидона могут приводить к повышению уровня нейротрофических факторов, прежде всего BDNF, стимулируя процессы нейропластичности мозга при депрессиях и психической травме. Улучшение функционального состояния мозга путем стимуляции нейропластичности сопровождается усилением нейротрансмиссии во внутримозговых трактах, ремоделированием нейрональной организации, торможением нейродегенеративных процессов.

Рисперидон обладает высоким сродством к α_1-адренорецепторам, что объясняет частые ортостатические реакции при его приеме, в то время как блокада препаратом α_2-адренорецепторов ассоциируется с антидепрессивным и анксиолитическим эффектами. Аффинностью к α_2-рецепторам рисперидон напоминает миртазапин – антидепрессант с выраженной анксиолитической активностью.

Рисперидон применяется в клинической практике по основным показаниям (для лечения психозов) почти 20 лет. Современные исследования открывают новые перспективные сферы применения препарата. Некоторые открытые контролируемые исследования продемонстрировали эффективность использования рисперидона при лечении резистентных форм генерализованного тревожного расстройства, рекуррентной депрессии. В большом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании не выявили различий в эффективности рисперидона и плацебо при лечении генерализованного тревожного расстройства средней и легкой степени тяжести, однако рисперидон оказался более эффективным, чем плацебо, при лечении тяжелых форм данного расстройства.

– Как вы относитесь к тому, что вместо оригинальных атипичных антипсихотиков все чаще назначаются их генерические аналоги?

– Мы должны беспокоиться о том, чтобы качественная антипсихотическая терапия была доступной для большинства украинских больных. Без генерических препаратов такая задача не выполнима. Проблема не в широком применении генерических антипсихотиков, а в контроле качества этих препаратов. На мой взгляд, самой надежной гарантией такого качества является даже не наличие протокола исследования биоэквивалентности, а репутация компании-производителя. Например, нет сомнений в том, что Риссет (рисперидон компании «Тева») по своим фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам не отличается от брендового рисперидона («Янссен Силаг»). При этом Риссет является самым доступным рисперидоном на рынке нашей страны. Я имею положительный опыт применения этого препарата как в детской, так и во взрослой психиатрической практике. В то же время я никогда не назначу пациенту генерический препарат сомнительного производителя, невзирая на большую разницу в цене, а, вероятнее всего, отдам предпочтение бренду.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***